




4330

SOLID MEDICINAL PREPARATION IMPROVED IN SOLUBILITY AND STABILITY AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME**Publication number:** WO2006046623**Publication date:** 2006-05-04**Inventor:** YAMANE SHOGO (JP); YAMANE HIROFUMI (JP);
SUNAMI MASAKI (JP)**Applicant:** JAPAN TOBACCO INC (JP); YAMANE SHOGO (JP);
YAMANE HIROFUMI (JP); SUNAMI MASAKI (JP)**Classification:**






- international: A61K47/02; A61K9/14; A61K9/20; A61K31/225;
A61K45/00; A61K47/04; A61K47/30; A61K47/32;
A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42; A61P3/04;
A61P3/06; A61P3/10; A61P9/10; A61P9/12;
A61P43/00; C07C237/30; A61K9/14; A61K9/20;
A61K31/21; A61K45/00; A61K47/02; A61K47/30;
A61K47/32; A61K47/36; A61K47/38; A61K47/42;
A61P3/00; A61P9/00; A61P43/00; C07C237/00;

- European: A61K9/16K2; A61K9/00M18D; A61K9/16H2;
A61K9/16H6B; A61K9/16H6F; A61K9/16K;
A61K9/20H6B; A61K9/20H6F2; A61K31/225

Application number: WO2005JP19744 20051020**Priority number(s):** JP20040310254 20041025; US20040631894P
20041130**Also published as:**

 EP1806149 (A1)
 CA2582767 (A1)
 AU2005297923 (A1)

Cited documents:

 JP57206612
 JP5097682
 JP2001172180
 JP2003321424
 JP2003509505
more >>

Report a data error here**Abstract of WO2006046623**

A solid medicinal preparation to which improved solubility has been imparted, while maintaining preparation stability, by taking a formulation contrivance on a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient for the medicine. The solid preparation comprises a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient, a water-soluble polymer, and an inorganic porous substance and has improved water solubility. It is characterized in that (1) the sparingly water-soluble chemical substance forms a solid dispersion together with the water-soluble polymer, (2) the water-soluble polymer as a component of the solid dispersion is in the form of fine pieces, and (3) the fine pieces of the water-soluble polymer are held on the surface of the inorganic porous substance in the state of being adsorbed on and/or adherent to the surface. The solid preparation can be produced by dissolving a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient and a water-soluble polymer in an organic solvent, mixing the resultant solution with an inorganic porous substance with stirring, subsequently granulating the mixture, and then drying the granules.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年5月4日 (04.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/046623 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/02 (2006.01)	A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)	A61K 47/42 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)	A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)	A61P 3/06 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)	A61P 9/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)	C07C 237/30 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/019744

(22) 国際出願日: 2005年10月20日 (20.10.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-310254	2004年10月25日 (25.10.2004)	JP
60/631,894	2004年11月30日 (30.11.2004)	US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山根 省吾 (YAMANE, Shogo) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 山根 博文 (YAMANE, Hirofumi) [JP/JP];

〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 角南 正記 (SUNAMI, Masaki) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大東 輝雄 (DAITO, Teruo); 〒108-0074 東京都港区高輪二丁目21番40号 京和工業ビル2階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID MEDICINAL PREPARATION IMPROVED IN SOLUBILITY AND STABILITY AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 溶解性及び安定性の改善された固形製剤及びその製造方法

(57) Abstract: A solid medicinal preparation to which improved solubility has been imparted, while maintaining preparation stability, by taking a formulation contrivance on a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient for the medicine. The solid preparation comprises a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient, a water-soluble polymer, and an inorganic porous substance and has improved water solubility. It is characterized in that (1) the sparingly water-soluble chemical substance forms a solid dispersion together with the water-soluble polymer, (2) the water-soluble polymer as a component of the solid dispersion is in the form of fine pieces, and (3) the fine pieces of the water-soluble polymer are held on the surface of the inorganic porous substance in the state of being adsorbed on and/or adherent to the surface. The solid preparation can be produced by dissolving a sparingly water-soluble chemical substance as an active ingredient and a water-soluble polymer in an organic solvent, mixing the resultant solution with an inorganic porous substance with stirring, subsequently granulating the mixture, and then drying the granules.

(57) 要約: 本発明は、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に製剤的工夫を加えることによって、製剤の安定性を維持したまま溶解性を向上させた固形製剤に関する。具体的には、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質、水溶性高分子物質及び無機多孔性物質を含む固形製剤であって、(1)該水難溶性の化学物質が該水溶性高分子物質とともに固体分散体を形成しており、(2)該固体分散体を形成する水溶性高分子物質が微細片状であって、かつ(3)該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び/又は接着した状態で保持されていることを特徴とする水溶性が改善された固形製剤である。これら固形製剤は、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質と水溶性高分子物質を有機溶媒に溶解して得られる溶液と無機多孔性物質を攪拌混合した後、造粒し、乾燥することによって製造することができる。

WO 2006/046623 A1

明細書

溶解性及び安定性の改善された固形製剤及びその製造方法

5 技術分野

本発明は、改善された溶解性と安定性を有する固形製剤及びその製造方法に関する。

より具体的には、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質、水溶性高分子物質及び無機多孔性物質を含む固形製剤であって、

10 (1) 該水難溶性の化学物質が該水溶性高分子物質とともに固体分散体を形成しており、

(2) 該固体分散体を形成する水溶性高分子物質が微細片状であって、かつ

15 (3) 該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び／又は接着した状態で保持されていることを特徴とする水溶性が改善された固形製剤及びその製造方法に関する。

本発明の固形製剤は、溶解性に優れ、バイオアベイラビリティ（生物学的利用能）が高く、極めて少量の投与量で医薬有効成分としての本来の活性を十二分に発揮することが可能である。したがって、本発明の
20 固形製剤を患者に投与した場合、患者への負担が少なく、副作用の懸念も低減させることが可能である。さらに、本固形製剤は優れた安定性を有し、しかも、これら固形製剤は、本発明の製造方法によって極めて効率よく、かつ容易に製造することができる。

また、本発明の固形製剤は、速やかかつ完全に体内に吸収されることから、この技術を、例えば、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白（MTP: microsomal triglyceride transfer protein）阻害物質等に適用するならば、単なる投与量の低減やバイオアベイラビリティの向上の効果にとどまらず、ターゲットである小腸のMTPを選択的に阻害することによって脂肪肝等の副作用が軽減された、優れた高脂血症、動脈
25 硬化症、冠動脈疾患、肥満症、糖尿病又は高血圧症の治療薬又は予防薬
30 となり得る。

背景技術

以下、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質の溶解性を改善するための製剤化に関する背景技術、及び、本発明の固形製剤に適用するのに最適と思われる医薬品の1例としてのMTP阻害物質に関してその背景技術を説明する。

5

1. 製剤化技術について

1-1. 薬剤と溶解性及び安定性

医薬用固形製剤、特に経口製剤の設計において、バイオアベイラビリティ (Bioavailability) を十分に高く設計することが、薬剤の有効性の面から重要視されている。

経口投与におけるバイオアベイラビリティについては多くの因子が影響を与えている。それらの因子には、水溶解度、消化管全体での薬剤吸収性、投与強度および初回通過効果などがあるが、特に水難溶性薬物では、その溶解速度が吸収の律速段階となることが知られていることから、医薬品の開発においては水に対する溶解度が最も重要かつ優先度の高い因子であるといわれている。

しかし、残念なことに、多くの医薬品用化学物質は、水に難溶性であり、そのために経口投与しても投与量のうちごく僅かしか血中に移行・吸収されないため、そのバイオアベイラビリティは極めて低いという欠点を有している。

蛋白製剤等を除く上市済みの338の経口投与医薬品化合物について日本薬局方の溶解性試験を行い、「極めて溶け易い」から「ほとんど溶けない」までに区分して集計した結果、「ほとんど溶けない」に分類される溶解度が0.1mg/ml以下の化合物が150検体あり、全体の約40%を占めたとの報告もなされている。

薬物としては、上記のとおり、その薬効を発揮するためには生物学的利用能、言い換えるならば溶解性が高くてはならないが、一方で、薬剤は長期にわたって保存されることから、その安定性も極めて重要な要件である。

一般に、化学物質の結晶体は、その非晶体に比べて安定性には優れているものの、溶解性の点で劣る。このように、安定性の解決と溶解性の解決は、互いに相反する関係にあり、安定性と溶解性の問題を同時に解決することは至難の業である。

1-2. 難溶性薬剤の溶解性改善について

これら難溶性薬剤の溶解性を改善するために、塩化合物への変換、溶媒和物の形成、結晶多形、薬物の微粉末化、賦形剤との混合粉碎等々、
5 様々な製剤的工夫がなされている。

しかし、安定性を維持しつつ、溶解性を向上させるような製剤化技術、特にどのような薬物に対しても適用できるような汎用性のある製剤化技術は未だ見出されていない。

難溶性の薬物の溶解性改善手段として固体分散体 (Solid Dispersion) が広く使用され、多くの難溶性薬物が固体分散体制剤として実用化されてきた。固体分散体は、「熔融法、溶媒法、又は熔融-溶媒法により調製された、固体状態で不活性な担体又はそのマトリックス中に、1種又はそれ以上の活性成分が分散したもの」と定義されている (非特許文献1参照)。
10

即ち、固体分散体は、無機多孔性物質や高分子物質からなる担体とともに薬物を有機溶媒に溶解させることにより均一の液相を形成させた後に乾燥し、あるいは高分子物質と薬物の両者を熔融させた後にそれを固化させるという操作により得られる固体混合物で、薬物は担体マトリックス中またはその表面に微結晶、又は分子サイズ即ち単分子状態で均一に分散している。一般に非晶質は、結晶に比較して、高エネルギー状態にあり、溶解速度が向上し、又水溶液中の薬物濃度が上昇するので、その結果吸収率が上昇し、血中濃度を上げることができる (例えば、特許文献1及び2参照)。
20

25 1-3. 固体分散体の製法について

上記固体分散体の製造方法にも幾種類かの方法が提案されているが、特に実際的な方法としては溶媒法、熔融法、噴霧乾燥法 (スプレードライ法)、混合粉碎法などが挙げられる。このうち、熔融法と溶媒法について以下に述べる。

30 (A) 熔融法

熔融法は、無機多孔性物質や高分子物質からなる担体と活性成分である薬物を加熱熔融して固体分散体を得る方法である。例えば、トリアゾール系の抗真菌剤であるイトラコナゾールと、ケイ酸カルシウム、軽

質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、
合成ケイ酸アルミニウム、含水二酸化ケイ素からなる群から選ばれる無
機多孔性物質を混合した後、加熱して熔融し、得られた溶融体を冷却す
5 ることを特徴とする、イトラコナゾール及び無機多孔性物質とからなる
固体分散体の製造方法が報告されている（例えば、特許文献 3 参照）。
これとは別に、イトラコナゾールと水溶性ポリマーを含む混合物を溶融
押し出しし、続いて該溶融押し出された混合物を摩砕する方法も報告さ
れている（例えば、特許文献 4 参照）。

10 (B) 溶媒法

溶媒法は、薬物と担体である水溶性高分子を有機溶剤等の溶媒中に
溶解した後に溶媒を留去して固体分散体を製造する方法である。水難溶
性薬物を溶媒中で溶解することにより、薬物が非晶質化し、この状態で
担体中へ分散するので溶解性及び生物学的利用能を改善できると考えら
15 れている（例えば、特許文献 5 参照）。

具体例としては、乳糖等をヒドロキシプロピルセルロースのような
水溶性高分子で造粒した細粒上に、水難溶性薬物であるニフェジピンと
ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチル
セルロース等の高分子基剤とを有機溶剤で溶解した液を噴霧、乾燥して
20 固体分散体を得る所謂噴霧乾燥法が知られている（例えば、特許文献 6
及び 7 参照）。

また、シクロヘプタジン類等の水難溶性薬物とポリビニルピロリド
ン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロ
ース等の水溶性高分子等を水／アルコールの系に溶解した後、乳糖に噴
霧造粒することにより固体分散体を調製することも報告されている（例
25 えば、特許文献 5 参照）。

また、「特定の水難溶性薬物に関しては、有機溶媒に薬物を溶解し
て無機多孔性物質や高分子物質と混合し、その後溶媒を留去すること
により、薬物を無機多孔性物質に吸着させる手法や高分子物質に分散させ
30 る手法が知られている。しかしながら、このような方法が難溶性薬物の
全てに適応可能なわけでもなく、また難溶性薬物の物性を詳細に検討し
て最適なものを試行錯誤的に決定しなければならなかった。」との報告
もなされている（例えば、特許文献 8 参照）。

また、3-ビス(4-メトキシフェニル)メチレン-2-インドリノンを高分子物質及び／又は無機多孔性物質存在下で非晶質化させることにより、溶解性及び吸収性が改善された医薬組成物及びその製造方法についても知られており、更に、その具体的製造方法として、TAS-301を無機多孔性物質を用いて加熱溶融法又は溶媒法により非晶質化する方法、及び、高分子物質を用いた溶媒法で非晶質化する方法が知られている。しかしながら、高分子物質及び無機多孔性物質の両者を同時に使用することの技術的意義等については何ら具体的に知られていない(例えば、特許文献8参照)。

(C) 固体分散体における担体

固体分散体のための担体には、高分子物質と無機多孔性物質の2つの種類がある。

高分子物質としては、通常、水又は弱塩基性ないし強塩基性の緩衝液に溶解し、薬学的に許容されるものを用いることができるが、その種類は特に限定されない。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学：商品名 TC-5)、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルピロリドン(BASF社：商品名 コリドン)、ポリエチレングリコール、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチルコポリマー又はメタアクリル酸コポリマー等、又はそれらの混合物が使用されている(例えば、特許文献8参照)。

他方、無機多孔性物質は、微細な空隙を多数有している微粒子乃至粉体であり、有効成分の加熱溶融温度において安定であれば特に限定されないとされており、例えば、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、含水二酸化ケイ素等が使用されている。粒径は0.01 μ から100 μ であり、平均的には0.1乃至10 μ である。

これらの高分子物質及び／又は無機多孔性物質の使用量は特に限定されないが、使用する薬物や担体の種類によって異なるが、多くの場合、

薬剤 1 に対して 0.5~5 倍量（重量比）程度が適当であるといわれている。（例えば、特許文献 8 参照）。

また、これとは別に、疎水性賦形剤、安定剤及び崩壊剤を配合した製剤も知られている。

- 5 例えば、（a）常態では結晶性であり且つ周囲圧力及び周囲温度で僅かに水溶性である、無定形の製薬上活性な薬剤及び製薬上許容し得る疎水性賦形剤の固溶体、（b）ポリエチレングリコール、糖、ソルビトール、マンニトール、ポリビニルピロリドン、又は 1 以上のセルロースエーテルからなる安定剤、及び（c）クロスカルメロースナトリウム、
10 ナトリウムデンプングリコレート、クロスボビドン、又は架橋したポリアクリレートからなる崩壊剤、を含むことを特徴とする粒状化粒子が知られている（例えば、特許文献 9 及び 10 参照）。

（D）固体分散体における薬物と担体の配合割合について

- 15 固体分散体における薬物と基剤（担体）の割合については、例えば、狭心症や高血圧症の予防および治療に汎用されるカルシウム拮抗薬の一つであるニフェジピンの場合、薬物（ニフェジピン）に対する高分子物質（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）の割合は、1：5~3 重量部が好都合であるとの報告がなされている。このような配合比とするその理由
20 は、基剤の配合量がニフェジピン 1 重量部に対して 1 重量部以下では固体分散体状の組成物が得られず、7 重量部以上であると、組成物の容量が大きくなり、引いてはこれを用いて製される製剤が大型となるので好ましくないからである（例えば、特許文献 11 参照）。

- 上記固体分散体の技術は優れた技術であるが、この固体分散体技術
25 も絶対的なものではなく、常に非晶質を得ることができるとはいえず、その結果、薬物の溶解率を増さないこともある。例えば、ポリマーと有効成分との相互作用、それらの割合及び採用される生産技術のような幾つかのパラメータは、得られる固体分散体の化学-物理学的な特徴に影響を与える。このため、それぞれ特定の有効成分について、非晶質形態
30 への転換をもたらす分散体の製造及び製物の非晶質形態の保持のためにポリマーと操作条件の双方を選択する必要があるとの報告もある（例えば、特許文献 12 参照）。

また、上記熔融法及び溶媒法のいずれを採用した場合においても、このようにして得られた固体分散体は粉碎、篩過し、必要に応じて他の物質を混合して、顆粒剤、錠剤等の製剤とする必要があった（例えば、特許文献 13 参照）。特に、溶媒法は、製造条件によっては分散体がフィルム状となることがあり、この場合、該フィルム裁断して微細化する必要があった。

1-4. 安定性について

製剤の安定性は、医薬品の有効性及び品質を担保するための重要なファクターの 1 つである。

医薬品の製造承認申請に際しても、医薬品の貯蔵方法及び有効期間の設定に必要な情報を得るために、原薬及びその製剤に対する長期保存試験、加速試験及び過酷試験等の安定性試験が必要とされている。

一般に、化学物質は非晶質のものより結晶の方が安定である。しかしながら、溶解性の観点からすると、安定な結晶形を構成する薬物ほど解け難いという問題を抱えている。

2. MTP について

以下、水難溶性薬剤の一例として脂質吸収阻害剤、特に MTP 阻害物質を例にとって述べる。

MTP は、肝臓および小腸の両方の器官で発現されており、トリグリセリド、コレステリルエステルおよびホスファチジルコリンが小さな単層小胞体の間を移動することを触媒する転送蛋白質であって、リポ蛋白を生成する。

このように、MTP は、肝臓内で新たに合成されたアポ B-100 を脂質化するのみならず、腸内において新たに合成されたアポ B-48 を脂質化することができる。

したがって、各々、VLDL（超低比重リポ蛋白）およびカイロミクロンなどのトリグリセリドに富むリポ粒子を生成することとなる。かくして、MTP 阻害物質及び／又は Apo B 分泌阻害物質は、LDL-c およびトリグリセリドの血漿中濃度を低減し、さらには腸における脂質吸収を減少させる効果が期待できる。

よって、MTP阻害物質及び／又はApoB分泌阻害物質は、非インスリン依存性真性糖尿病、冠動脈心疾患、膵炎、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高脂質血症、混合異脂質血症、食後高脂質血症、アテローム性動脈硬化症および肥満の治療に用いることができる。

5

2-1. MTP及びApoBと血中脂質

従来より、動脈硬化症においては、高脂血症と糖尿病、高血圧等がその危険因子の一つであるといわれている。高脂血症は、血液中にコレステロール等の脂質が異常に増加した状態を言い、その成因としては低比重リポ蛋白(LDL)の代謝に関与する酵素や蛋白、リポ蛋白受容体等の遺伝的異常によって生じる原発性高脂血症、種々の疾患や薬物投与に起因して生じる二次性高脂血症、栄養過多を基盤とする後天的な高脂血症等がある。

食事により摂取された脂質は胆汁酸の働きにより小腸で吸収され、カイロミクロンとしてリンパ管経由で血中に分泌される。分泌されたカイロミクロンは毛細血管に存在するリポ蛋白リパーゼ(LPL)の働きによりそのトリグリセリド(TG)部分が遊離脂肪酸に分解されてコレステリルエステル(CE)の含有量の高いカイロミクロンレムナントとなり、肝臓のカイロミクロンレムナント受容体を介して肝臓に取り込まれる。更に肝臓において、その取り込まれたカイロミクロンレムナントはCE及びTGへと変換され、粗面小胞体上で合成されたアポリポ蛋白Bと会合し、VLDLを形成する。このVLDLがゴルジ装置へ運ばれて修飾を受けた後、細胞外へ分泌され、LPLの働きで中間比重リポ蛋白(IDL)となり、肝性トリグリセリドリパーゼ(HTGL)によりLDLへと転換され、脂質が末梢組織に分配される。

これら小腸でのカイロミクロン又は肝臓でのVLDL形成の際、小腸や肝臓のミクロソーム分画にTGやCEの転送活性を持つ蛋白の存在が以前から指摘されていたが、1985年にウェテローらによりウシ肝臓のミクロソーム分画からその蛋白、即ちMTPが肝臓および腸から精製分離された(非特許文献2参照)。しかしながら、このMTPが臨床医学の分野から脚光を浴びるようになったのは、1993年に無βリポ蛋白血症の原因がMTPの欠損であるとの報告がなされてからである。即ち、本症は、アポリポ蛋白Bに関する遺伝子には異常がないものの、

30

アポリポ蛋白Bが血清中にほとんど検出されず、血清コレステロールは50mg/dL以下で、血清トリグリセリドも極端に低値を示し、しかもカイロミクロンやVLDL、LDL等アポリポ蛋白Bを含むリポ蛋白が全く血液中に存在しないことが特徴である。このことによりMTPが
5 アポリポ蛋白BとTG、CEとの会合、即ちVLDLやカイロミクロンの形成に不可欠な蛋白であり、これらの分泌に基幹的な働きをすることが示された。

本来、脂質は水に不溶性であるため、血中における脂質はアポリポ蛋白と呼ばれる親水性蛋白と会合して、いわゆるリポ蛋白として存在する。高脂血症に係るVLDL、IDL、LDL、又はカイロミクロン等
10 はいずれもリポ蛋白である。MTPは肝細胞及び小腸上皮細胞のミクロソーム分画に存在し、細胞内でのTGやCEの転送を担っている。肝臓及び小腸では、アポリポ蛋白B（肝臓においてはアポリポ蛋白B100、小腸においてはアポリポ蛋白B48）の合成に伴って、TGやCEがM
15 T Pの転送作用によってそれぞれのアポリポ蛋白Bに会合し、VLDL或るいはカイロミクロンが形成される。その結果、肝臓ではVLDL、小腸ではカイロミクロンとして、これらリポ蛋白が細胞外に分泌される。

MTPは、このリポ蛋白の構築に不可欠であると言える。即ち、MTPの活性を阻害することによりアポリポ蛋白へのTGやCE等の脂質
20 の転送が阻害され、リポ蛋白の形成を阻害できる。

一方、一般的に動脈硬化症の進展にはLDLが密接に関与していることが明らかにされており、LDLが血管内皮を透過し、血管壁の細胞間マトリックスに沈着し、そこで酸化変性が起こり、過酸化脂質や変性蛋白が一連の炎症反応を惹起して、血管壁にマクロファージの侵入と脂
25 質沈着・泡沫化、平滑筋細胞の遊走・増殖、そして細胞間マトリックスの増加等がもたらされ、動脈硬化巣を形成する。従って、LDLを減少させることにより動脈硬化症、冠動脈疾患、高血圧症の予防又は治療を行うことができると考えられる。

このように、MTPは、肝臓内で新たに合成されたアポB-100
30 を脂質化するのみならず、小腸内において新たに合成されたアポB-48を脂質化することができる。

したがって、MTP阻害物質及び／又はApo B分泌阻害物質は、カイロミクロン、VLDL、LDL等のリポ蛋白の形成を阻害し、LD

5 L-c およびトリグリセリドの血漿中濃度を低減し、さらには腸における脂質吸収を減少させることによって、新しいタイプの高脂血症、動脈硬化症、冠動脈疾患、糖尿病、肥満症又は高血圧症の予防又は治療薬、更には膵炎、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症等の治療薬又は予防薬としても期待される。

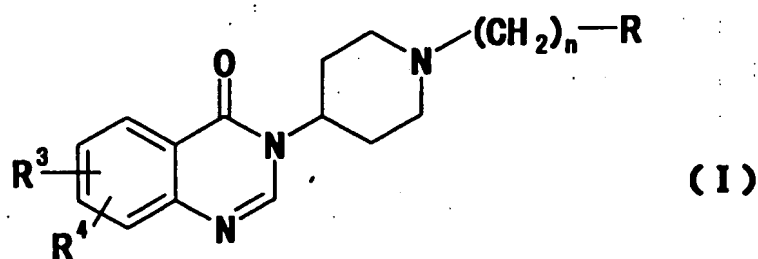
一方、MTP 阻害薬の開発が進められるにつれて、MTP 阻害物質は血中脂質の低下作用を発揮するものの、肝臓への脂肪蓄積（脂肪肝）を惹起する可能性が指摘され、肝毒性が懸念されるようになった。したがって、肝臓に到る前に速やかに小腸のMTPのみを選択的に阻害することが
 10 できるならば、脂肪肝等の副作用を伴うことなく、有意に血中のトリグリセリドおよびコレステロールを低下させることができる。

このようなことから、脂肪肝等の副作用のない新規なMTP 阻害薬やその改善製剤が強く望まれている。

15 2-2. MTP 阻害物質

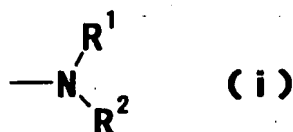
上記のようなMTP 阻害物質及び／又はApo B分泌阻害物質、特にMTP 阻害物質として、以下のような化合物がすでに知られている。

(A) 特開平11-228569号公報には、下記3-ピペリジル-4-オキソキナゾリン誘導体が記載されている（特許文献14参照）。



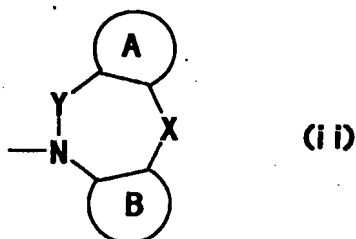
20

〔式中、Rは式(i)〕



〔式中、R1 及びR2 は同一又は異なっていてもよく、水素原子；炭素数1乃至4個の低級アルキル基；アラルキル基；ベンゾイル基；炭素数3乃至7個のシクロアルキル基；アリール基；又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個含んでなるヘテロ
 25

アリール基（ここで、これらシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基はハロゲン原子；炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；炭素数 1 乃至 4 個の低級ハロアルキル基；ニトロ基；炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；アミノ基；炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されたアミノ基；水酸基；フェノキシ基；及びスルホ基から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、かつ、R1 又は R2 の少なくとも一つは水素原子ではない。]、又は式 (ii)

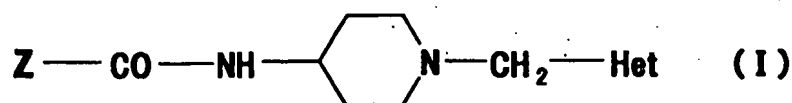


[式中、A 及び B は同一又は異なってもよく、芳香族炭化水素環；窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個含んでなる芳香族複素環；炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルカン環；又は炭素数 5 乃至 7 個のシクロアルケン環（ここで、これら芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環又はシクロアルケン環はハロゲン原子；炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基；炭素数 1 乃至 4 個の低級ハロアルキル基；水酸基；ニトロ基；炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；アミノ基；及び炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されたアミノ基；及びスルホ基から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、X は単結合；直鎖或るいは分枝状の炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキレン基；直鎖或るいは分枝状の炭素数 2 乃至 4 個の低級アルケニレン基（ここで、これら低級アルキレン基又は低級アルケニレン基はハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；炭素数 1 乃至 4 個の低級アルコキシ基；アミノ基；及びスルホ基から選ばれる基で置換されていてもよい）；酸素原子；硫黄原子；炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基で置換されていてもよいイミノ基；カルボニル基； $-O-Z-$ ； $-Z-O-$ ； $-S-Z-$ ； $-Z-S-$ ； $-NH-Z-$ ； $-NR^5-Z-$ ； $-Z-NH-$ ；又は $-Z-NR^5-$ （ここで、Z は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキレン基；又はカルボニル基であり、R⁵ は炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキル基である）であり、Y は単結合；直鎖或るいは分枝状の炭素数 1 乃至 4 個の低級アルキレン基；又はカルボニル基である] であり、n は 1

乃至4から選ばれる整数であり、R₃ 及びR₄ は同一又は異なっているもよく、水素原子；炭素数1乃至4個の低級アルキル基；ハロゲン原子；炭素数1乃至4個の低級ハロアルキル基；水酸基；アミノ基；又はニトロ基である]

5

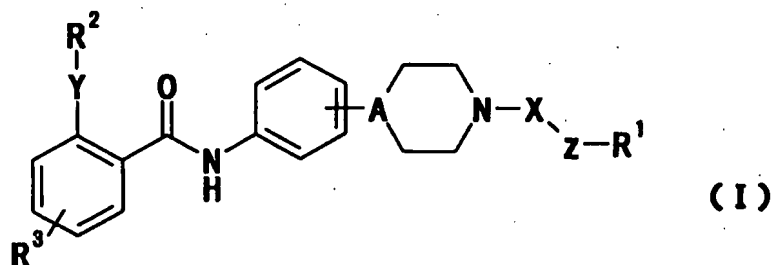
(B) 特表2004-514676号公報(WO2002/042291)には下記のごときピペリジン環を有するベンズアミド化合物からなるMTP阻害物質が記載されている(特許文献15参照)。



10 (式中、

Zは、2'位、3'位、4'位、5'位および6'位において、トリハロメチルおよびトリハロメトキシから選ばれる1つまたは複数の置換基で場合により置換されたビフェニルを表し、Hetは、ハロ、シアノ、ニトロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₂)アリール、(C₁~C₆)アルコキシ、ヒドロキシル、(C₁~C₆)チオアルコキシ、カルボキシルおよび(C₁~C₆)アルコキシカルボニルから選ばれる1つまたは複数の置換基で場合により置換されたキノリルまたはキノキサリルまたはピリジルを表す)

20 (C) 特表2003-535900号公報(WO01/097810)には、下記式で表されるベンズアミド誘導体からなるMTP阻害物質が記載されている(特許文献16参照)。



[式中：Aは、NまたはCHであり；

25 Xは、以下の群：(i) 1または2個の二重結合を含有していてもよく、かつ1またはそれ以上のヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキ

シ、 C_{1-6} アシルまたは C_{1-6} アシルオキシ基で置換されていてもよい、
 $-C_{1-6}$ アルキレンー、(i i) オキソ、スルホニル、チオキソ、(i
 i i) $-C_{1-6}$ アルキレンカルボニルー、 $-C_{1-6}$ アルキレンスルホニ
 ルー、 $-C_{1-6}$ アルキレンチオキソー、(i v) $-C_{2-6}$ アルキレンオ
 キシー、 $-C_{2-6}$ アルキレンチオー、 $-C_{2-6}$ アルキレン(N-Hまたは
 5 N- C_{1-6} アルキル)アミノー、(v) $-C_{1-6}$ アルキレンカルボキシー、
 $-C_{1-6}$ アルキレンチオアミドー、 $-C_{1-6}$ アルキレン(N-HまたはN
 $-C_{1-6}$ アルキル)カルボキサミドー、および(v i) $-C_{2-6}$ アルキレ
 ンオキシカルボニルー、 $-C_{2-6}$ アルキレンチオカルボニルー、 $-C_{2-}$
 10 -6 アルキレン(N-HまたはN- C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルーか
 らなる群より選択され；

Zは、直接結合であるか、または1個の二重結合を含有していてもよく、
 かつ1またはそれ以上のヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキ
 シ、 C_{1-6} アシルまたは C_{1-6} アシルオキシ基で置換されていてもよい、
 15 $-C_{1-6}$ アルキレンーであり；

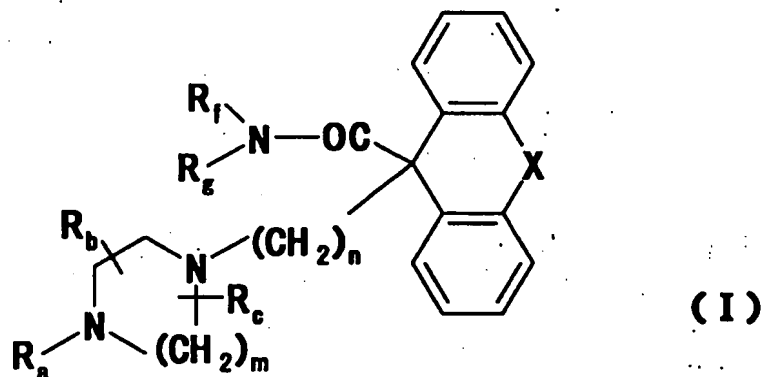
R'は、以下の群：(i) 水素、 C_{1-3} ペルフルオロアルキル、(i i)
 C_{6-10} アリール、 C_{3-8} シクロアルキルおよびそれらの縮合ベンズ誘導
 体、 C_{7-10} ポリシクロアルキル、 C_{4-8} シクロアルケニル、 C_{7-10}
 ポリシクロアルケニル、(i i i) 単環および縮合多環部分より選択さ
 20 れるヘテロサイクリルであり、ここで、該部分は合計5-14個の環原
 子を含有し、該部分は酸素、窒素および硫黄から独立して選択される合
 計1-4個のヘテロ環原子を含有し、該部分の個々の環は、独立して、
 飽和していても、部分的に不飽和であっても、または芳香族であっても
 よく、および(i v) Xが C_{1-6} アルキレンであり、Zが直接結合であ
 25 るか、またはZが C_{1-6} アルキレンのいずれかである場合、R'は、付
 加的に、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは C_{1-6} アシル基であってもよ
 く、から選択され；

ここで、R'が1またはそれ以上の環を含有する場合、該環は、各々独
 立して、以下の群：(i) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ホ
 30 ルミル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(i i) C_{1-6} アルキル、
 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} ペルフルオロアルキル、(i i i) C_{1-}
 -6 アルコキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-3} ペルフルオロアルコキシ、 C_{1-}
 -6 アルキルチオ、(i v) アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6}

- アルキルアミノ、(v) フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ハロフェニルチオ、ベンジル、ベンジロキシ、(vi) ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、(vii) アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、
- 5 ジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} ペルフルオロアルキルアミノカルボニル、(viii) C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アシルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシルアミノ、および(ix) 単環部分からなる芳香族ヘテロサイクリルであり、ここで該部分は5-6個の環原子を含有し、該部分は酸素、窒素および
- 10 硫黄から独立して選択される合計1-4個のヘテロ環原子を含有し、および該ヘテロサイクリル基は、各々、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-3} ペルフルオロアルキルおよび C_{1-3} ペルフルオロアルコキシから独立して選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよく、
- 15 から独立して選択される0ないし4個の置換基を有していてもよく、Yは、直接またはオキシ結合、- C_{1-6} アルキレン-、-オキシ C_{1-6} アルキレン-あるいは単環部分からなるヘテロサイクリルであり、ここで、該部分は5個の環原子を含有し、該部分は酸素、窒素および硫黄から独立して選択される合計1-4個のヘテロ環原子を含有し、該環は、
- 20 独立して、飽和であっても、部分的に不飽和であっても、または芳香族であってもよく、
- R^2 は、フェニル、 C_{3-8} シクロアルキル、あるいは単環部分からなるヘテロサイクリルであり、ここで該部分は5-6個の環原子を含有し、該部分は酸素、窒素および硫黄から独立して選択される合計1-4個の
- 25 ヘテロ環原子を含有し、該環は、独立して、飽和であっても、部分的に不飽和であっても、または芳香族であってもよく、 R^2 は、各々、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} ペルフルオロアルキル、 C_{1-3} ペルフルオロアルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキルアミノスルホニルから独立して選択される1またはそれ以上の基
- 30 により置換されていてもよく、

R³は水素であるか、またはハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₃ペルフルオロアルキルまたはC₁₋₃ペルフルオロアルコキシから独立して選択される1またはそれ以上の基を意味する]

- 5 (D) 特表2003-521484号公報(WO01/047898)には下記式で表される置換ピペラジン誘導体、からなるMTP阻害物質が記載されている(特許文献17参照)。

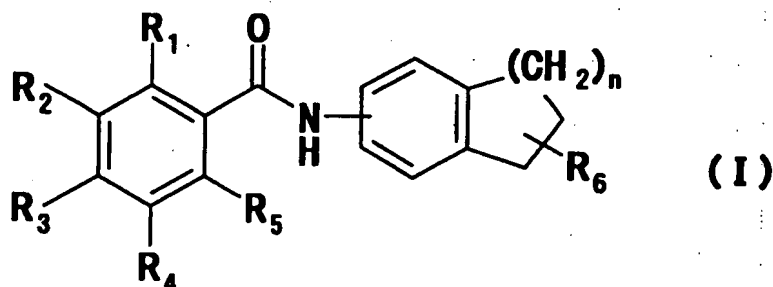


- 10 〔式中、 m は数2又は3を表し、 n は数1、2、3、4又は5を表し、
Xは炭素-炭素結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、イミノ基又は
N-(C_{1-3} -アルキル)-イミノ基を表し、 R_1 は二核又は三核芳香族炭化
水素（核間メチン基は窒素原子により置換されていてもよい）、炭素
原子を介してピペラジノ基に結合された二核又は三核ヘテロ芳香族炭化
15 水素〔これは1個又は2個の窒素原子及びビニレン基を介して縮合され
たシクロペンタジエニル環を含む5員ヘテロアリール環（更にメチン
基は窒素原子により置換されていてもよく、かつ／又は核間メチン基は
窒素原子により置換されていてもよい）、必要により C_{1-3} -アルキル基、
フェニル- C_{1-3} -アルキル基、フェニル基、ピリジニル基、ピリダジニル
20 基、ピリミジニル基又はピラジニル基により置換されていてもよいイミ
ノ基、又は酸素原子もしくは硫黄原子、及び1個又は2個の利用できる
ビニレン基を介して縮合されたフェニル環又は6員ヘテロアリール環
（1個、2個又は3個の窒素原子を含み、その縮合環は同じであっても
よく、また異なってもよい）、又は2個の利用できるビニレン基の
25 一つを介して縮合されたナフチル環を含む5員ヘテロアリール環（更に、
こうして形成された二環式基又は三環式基中で、核間炭素原子は窒素原

子により置換されていてもよい)、もしくは必要により C_{1-3} -アルキル基、フェニル- C_{1-3} -アルキル基、フェニル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基又はピラジニル基により置換されていてもよいイミノ基、又は酸素原子もしくは硫黄原子、及び1個又は2個の窒素原子、並びに利用できるビニレン基を介して縮合されたフェニル環、ナフチル環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環又はピラジン環を含む5員ヘテロアリール環(核間炭素原子は窒素原子により置換されていてもよい)、1個、2個又は3個の窒素原子、及びビニレン基を介して縮合されたピリジニル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環又はピラジニル環を含むナフチル環又は6員ヘテロアリール環(核間炭素原子は窒素原子により置換されていてもよい)、又はフェニル環及び1個又は2個の利用できるビニレン基を介して縮合された6員ヘテロアリール環(1個、2個又は3個の窒素原子を含む)(これらの縮合環は同じであってもよく、また異なってもよく、更にこうして形成された二環式基又は三環式基中で、核間炭素原子は窒素原子により置換されていてもよい)、ピリジン環、ピラジン環又はピリダジン環及び2個の利用できるビニレン基を介して縮合されたフェニル環又は6員ヘテロアリール環(1個、2個又は3個の窒素原子を含む)(これらの縮合環は同じであってもよく、また異なってもよく、更にこうして形成された三環式基中で、核間炭素原子は窒素原子により置換されていてもよい)からなる]を表し、 R_0 に上記された二環式基及び三環式基は更に炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、 C_{1-3} -アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-3} -アルコキシ基、カルボキシ基、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基又はN,N-ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル基により一置換又は二置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、更に上記アルキル部分及びアルコキシ部分中の水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよく、 R_0 及び R_1 は互いに独立に夫々の場合に水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、 R_1 及び R_2 (これらは同じであってもよく、また異なってもよい)は水素原子又は C_{1-6} -アルキル基(その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよい)、 C_{3-7} -シクロアルキル基、フェニル基、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル- C_{1-2} -アルキル基、カルボキシ- C_{1-2} -

- アルキル基、メトキシ- C_{2-3} -アルキル基、ヘテロアリール基、フェニル- C_{1-3} -アルキル基もしくはヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル基を表し、上記フェニル基及びヘテロアリール基はその炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基又は C_{1-3} -アルコキシ基（その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよい）、ヒドロキシ基、カルボキシ基、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} -アルキル-アミノカルボニル基、N,N-ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル基、N,N-ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、ニトロ基又はアミノ基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、かつ又は上記ヘテロアリール基の窒素原子に結合された水素原子は C_{1-3} -アルキル基（その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよい）、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル基又は C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル基により置換されていてもよく、又は R_1 及び R_2 はそれらの間の窒素原子と一緒にあって3員～7員シクロアルキレンイミノ基を表し、6員又は7員シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は更に酸素原子もしくは硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、イミノ基又はN-(C_{1-3} -アルキル)-イミノ基により置換されていてもよく、上記一般式 I 中の三環式基はフッ素原子もしくは塩素原子、メチル基又はメトキシ基により一置換又は二置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよい]

- (E) 特表 2003-520270 号公報 (WO 01/053260) には下記式で表されるベンズアミド誘導体からなる MTP 阻害物質が記載されている (特許文献 18 参照)。



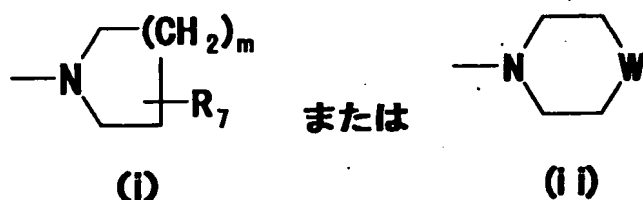
〔式中、 R_2-C 、 R_3-C 、 R_4-C または R_5-C はNで置換され得る；

そして、ここでnは1、2または3；

5 R_1 はアリール、ヘテロアリールまたは(アリールまたはヘテロアリール)－低級アルコキシ；

R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチルまたはシアノ；

R_6 は

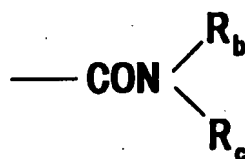


10 m は1、2または3；

R_7 は水素、低級アルキル、(アリールまたはヘテロアリール)－低級アルキル、低級アルコキシ、(アリールまたはヘテロアリール)－低級アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、低級アルキレンジオキシまたは低級アルカノイルオキシ；

15 W はO、Sまたは NR_8 ；

R_8 は $-COR_9$ 、



、 $-COOR_9$ 、 $-SO_2R_9$ 、水素、所望により置換されていてもよい低級アルキル、アリール、ヘテロアリール(またはアリールまたはヘテ

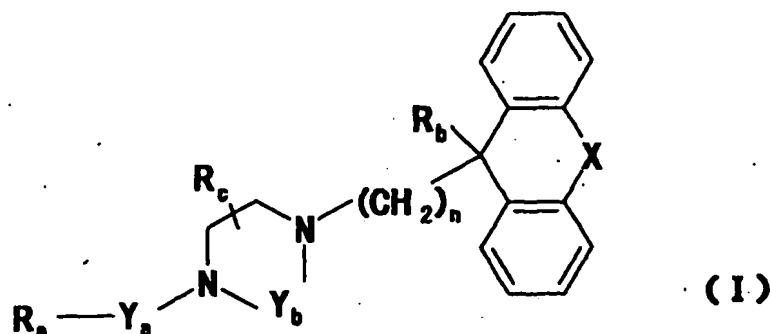
20 ロアリール)－低級アルキル；

R_9 、 R_b および R_c は独立して所望により置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アダマンチル、アリール、ヘテロアリールまたは(アリールまたはヘテロアリール)－低級アルキル；

25 R_b および R_c は独立して水素、シクロアルキル、所望により置換されていてもよい低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは(アリール

またはヘテロアリール) - 低級アルキル; または R_a および R_b は一緒に低級アルキレンを意味する。

- (F) 特表 2003-519131 号公報 (WO 01/047899) には、下記式で表される置換ピペラジン誘導体からなる MTP 阻害物質が記載されている (特許文献 19 参照)。

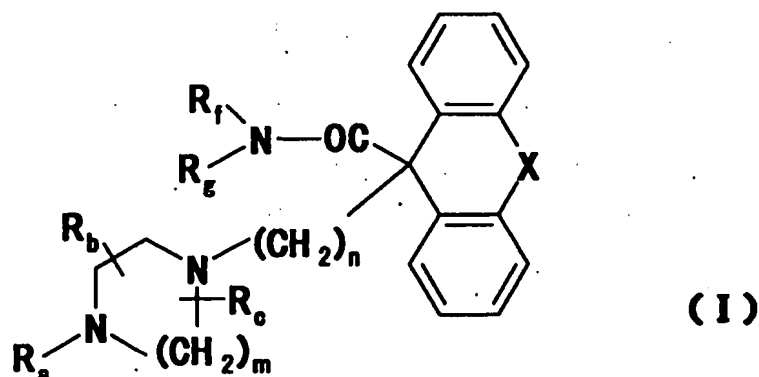


- [式中、 n は数 2、3、4 又は 5 を表し、 X は炭素-炭素結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、イミノ基又は $N-(C_{1-3}$ -アルキル)-イミノ基を表し、 Y_a はカルボニル基又はスルホニル基を表し、 Y_b は基 $-(CH_2)_m-$ (式中、 m は数 2 又は 3 を表し、水素原子は C_{1-3} -アルキル基により置換されていてもよく、又は窒素原子に結合されたメチレン基はカルボニル基により置換されていてもよい) を表し、 R_a は C_{1-6} -アルコキシ基、フェニル- C_{1-3} -アルコキシ基又はアミノ基 (そのアミノ基は C_{1-3} -アルキル基、フェニル- C_{1-4} -アルキル基又はフェニル基により置換又は二置換されていてもよく、置換基は同じであってもよく、また異なってもよい)、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、フェノキシ基又はヘテロアリール基、必要によりヒドロキシ基、 C_{1-3} -アルコキシ基、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル基もしくは C_{1-4} -アルキル-カルボニルオキシ基により置換されていてもよい C_{1-9} -アルキル基 (これはそのアルキル部分中で C_{1-3} -アルキル基、1 個又は 2 個のフェニル基、ナフチル基、フルオレニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基又は C_{3-7} -シクロアルキル基により置換されていてもよい)、又はフェニル基により置換された C_{3-7} -シクロアルキル基、フェニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基、テトラヒドロナフチル-カルボニル基、フェノキシカルボニル基又はヘテロアリールカルボニル基、 C_{1-9} -アルキルカル

ポニル基（これはそのアルキル部分中で1個又は2個のフェニル基、ナフチル基、フルオレニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基又は C_{3-7} -シクロアルキル基により置換されていてもよい）、又はフェニル基により置換された C_{3-7} -シクロアルキルカルボニル基を表し、先の R_0 に記載された全てのフェニル部分、ナフチル部分及びヘテロアリール部分は基 R_1 及び R_2 により置換されていてもよく、 R_1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、シアノ基、 C_{1-3} -アルキル基、 C_{2-4} -アルケニル基、フェニル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} -アルコキシ基、フェニル- C_{1-3} -アルコキシ基、カルボキシ基、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基、N,N-ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-3} -アルキルアミノ基、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基、N-(C_{1-3} -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基、 C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ基、N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ基又はN-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ基を表し、かつ R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基、ヒドロキシ基又は C_{1-4} -アルコキシ基を表し、基 R_1 及び R_2 の上記アルキル部分及びアルコキシ部分中で、水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよく、又は R_1 及び R_2 は一緒になってメチレンジオキシ基を表し、又は R_0 に上記された全てのフェニル部分は3個の塩素原子もしくは臭素原子又は3~5個のフッ素原子により置換されていてもよく、 R_0 はカルボキシ基、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル- C_{1-3} -アルキルカルボニル基、 C_{3-7} -シクロアルコキシカルボニル基もしくはフェニル- C_{1-3} -アルコキシカルボニル基又は R_3NR_4 -CO基を表し、 R_3 及び R_4 （これらは同じであってもよく、また異なってもよい）は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基（その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよく、また C_{1-3} -アルキルアミノ基の C_{1-3} -アルキル部分はカルボキシ基もしくは C_{1-3} -アルコキシカルボニル基により置換されていてもよく、又はその2位もしくは3位でまたアミノ基、 C_{1-3} -アルキルアミノ基もしくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基により置換されていてもよい）、 C_{3-7} -シクロアルキル基、ピリジル基、ピリジニル- C_{1-3} -アルキル基、フェニル基、ナフチル基又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基を表

し、上記フェニル基は夫々の場合にフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基（その水素原子はフッ素原子により全部又は一部置換されていてもよい）、ヒドロキシ基、 C_{1-3} -アルコキシ基、カルボキシ基、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基、 N,N -ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル基又は N,N -ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基により置換されていてもよく、又は R_3 及び R_4 はそれらの間の窒素原子と一緒になって3~7員シクロアルキレンイミノ基を表し、6員又は7員シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は更に酸素原子もしくは硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、イミノ基又は N - $(C_{1-3}$ -アルキル)-イミノ基により置換されていてもよく、かつ R_6 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、上記一般式 I 中の三環式基は更にフッ素原子もしくは塩素原子、メチル基又はメトキシ基により一置換又は二置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、上記ヘテロアリール基は1個、2個又は3個の窒素原子を含む、6員ヘテロアリール基、又は必要により C_{1-3} -アルキル基により置換されていてもよいイミノ基、酸素原子もしくは硫黄原子又は必要により C_{1-3} -アルキル基により置換されていてもよいイミノ基及び1個又は2個の窒素原子或いは酸素原子又は硫黄原子及び窒素原子を含む、5員ヘテロアリール基を意味し、フェニル環がビニレン基を介して上記ヘテロアリール基に縮合されていてもよく、また上記基の定義に記載されたカルボキシ基は生体内でカルボキシ基に変換し得る基又は生理条件下で負に荷電される基により置換されていてもよく、また2個より多い炭素原子を含むすべての上記飽和アルキル部分及びアルコキシ部分は、特にことわらない限り、直鎖又は分岐であってもよい]

(G) 特表2003-509505、WO01/021604には、下記式で表される置換ピペラジン誘導体からなるMTP阻害物質が記載されている。（特許文献20参照）。

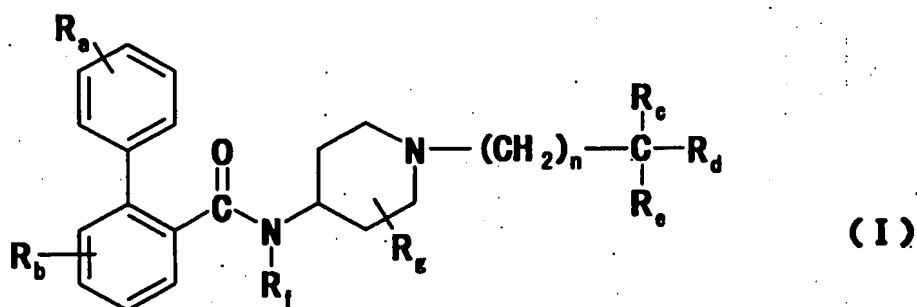


- (式中、 n は数1、2、3、4又は5を表し、 m は数2又は3を表し、 X は炭素-炭素結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、イミノ基又は
- 5 $N-(C_{1-3}\text{-アルキル})$ -イミノ基を表し、 R_5 は基 R_1 及び基 R_2 により置換されたフェニル基又はヘテロアリール基を表し、 R_1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基(その水素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されていてもよい)、ヒドロキシ基、 C_{1-4} -アルコキシ基(その水素原子はフッ素原子により完全又は部分
- 10 置換されていてもよい)、フェノキシ基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル- C_{1-3} -アルコキシ基、カルボキシ基、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基、 N,N -ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-3} -アルキルアミノ基、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基、 $N-(C_{1-3}$ -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基、 C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ基、 $N-(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ基又は $N-(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ基を表し、基 R_1 の上記フェニル部分又はヘテロアリール部分は1~5個のフッ素原子、塩素原子もしくは
- 20 臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基(その水素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されていてもよい)、ヒドロキシ基、又は C_{1-4} -アルコキシ基(その水素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されていてもよい)により置換されていてもよく、かつ R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基(その水素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されていてもよい)、又は C_{1-4} -アルコキシ基(その水素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されていてもよ
- 25

い)を表し、又は R_1 及び R_2 は一緒になってメチレンジオキシ基を表し、
又は R_3 は単環式ヘテロアリール基又はフェニル基（これは夫々の場合に
フェニル基又は単環式ヘテロアリール基により置換されている）を表
し、上記フェニル基及びヘテロアリール基は夫々の場合にフッ素原子、
5 塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基（その水素原子はフッ素原
子により完全又は部分置換されていてもよい）、ヒドロキシ基、 C_{1-3} -ア
ルコキシ基、カルボキシ基、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基、アミノカル
ボニル基、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル基又は N,N -ジ- $(C_{1-3}$ -アルキ
ル)-アミノカルボニル基により置換されていてもよく、 R_6 及び R_7 は互
10 いに独立に水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、かつ R_1 及び R_8 （これ
らは同じであってもよく、また異なってもよい）は水素原子、 C_{1-6} -
アルキル基（その水素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されて
いてもよい）、 C_{3-7} -シクロアルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、
フェニル- C_{1-3} -アルキル基又はヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル基を表し、
15 上記フェニル基及びヘテロアリール基は夫々の場合に1～3個のフッ素
原子、塩素原子もしくは臭素原子、1～3個の C_{1-3} -アルキル基（その水
素原子はフッ素原子により完全又は部分置換されていてもよい）、1～
3個のヒドロキシ基、1～3個の C_{1-3} -アルコキシ基（その水素原子はフ
ッ素原子により完全又は部分置換されていてもよい）、又はカルボキシ
20 基、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} -アルキル
アミノカルボニル基、 N,N -ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル基、
 N,N -ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基、ニトロ基もしくはアミノ基により
置換されていてもよく、又は R_1 及び R_8 はそれらの間の窒素原子と一緒
になって3～7員シクロアルキレンイミノ基を表し、6員又は7員シク
25 ロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は更に酸素原子もしくは硫黄
原子、スルフィニル基、スルホニル基、イミノ基又は N -(C_{1-3} -アルキル)-
イミノ基により置換されていてもよく、上記一般式 I 中の三環式基は
フッ素原子もしくは塩素原子、メチル基又はメトキシ基により一置換又
は二置換されていてもよく、またこれらの置換基は同じであってもよく、
30 また異なってもよく、上記ヘテロアリール基は1個、2個又は3
個の窒素原子を含む6員ヘテロアリール基、又は1～4個のヘテロ原子、
例えば、窒素、酸素及び硫黄を含んでもよい5員ヘテロアリール基を意

味し、窒素に結合された水素原子は必要により C_{1-3} -アルキル基により置換されている(よい))

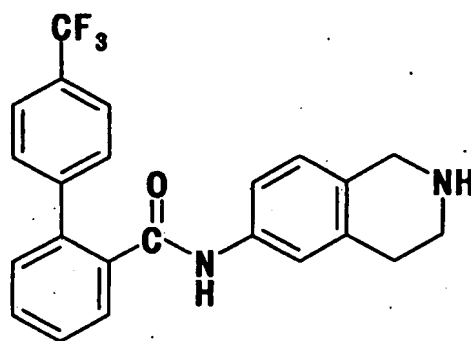
- (H) 特表 2003-505373 号公報 (WO 01/005762) には、下記式で表されるベンズアミド誘導体(ビフェニルアミド誘導体)からなる MTP 阻害物質が記載されている(特許文献 21 参照)。



- [式中、 n は 1、2、3、4 又は 5 の数であり、 R_a 及び R_b は同じでも異なってもよく、各々水素原子、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子、 C_{1-3} アルキル基(ここで、水素原子は全部又は一部がフッ素原子で置換されている(よい))、ヒドロキシ基、 C_{1-3} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基又はジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基であり、 R_c は水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル基(ここで、それぞれの場合において、水素原子は全部又は一部がフッ素原子で置換されている(よい))、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子、 C_{1-3} アルキル基(ここで、水素原子は全部又は一部がフッ素原子で置換されている(よい))、ヒドロキシ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基又は N,N -ジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニル基、3~7 員シクロアルキレンイミノ基(ここで、6 又は 7 員シクロアルキレンイミノ基において 4 位のメチレン基は、酸素原子又はイオウ原子で更に置換されている(よい))、スルフィニル基、スルホニル基、イミノ基又は N -(C_{1-3} アルキル)イミノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、 N -(C_{1-3} アルキル)- C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ基又は N -(C_{1-3} アルキル)- C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ基で置換され

ていてもよいフェニル基、ナフチル基又は単環式 5 又は 6 員ヘテロアリール基であり、ここで、6 員ヘテロアリール基は窒素原子 1 個、2 個又は 3 個を有し、5 員ヘテロアリール基は C_{1-3} アルキル基、酸素原子又はイオウ原子で置換されていてもよいイミノ基、又は C_{1-3} アルキル基と酸素原子又はイオウ原子又は 1 個又は 2 個の窒素原子で置換されていてもよいイミノ基を有し、更に、フェニル環は 2 つの炭素原子によって上記単環式複素環基と縮合していてもよく、 R_d はフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、 C_{1-3} アルキル基（ここで、水素原子は全部又は一部がフッ素原子で置換されていてもよい。）、ヒドロキシ基、 C_{1-3} アルコキシ基、カルボキシ基、 C_{1-3} アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、 C_{1-3} アルキルアミノカルボニル基又は N,N -ジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニル基、3~7 員シクロアルキレンイミノ基（ここで、6 又は 7 員シクロアルキレンイミノ基において 4 位のメチレン基は酸素原子又はイオウ原子で更に置換されていてもよい。）、スルフィニル基、スルホニル基、イミノ基又 N -(C_{1-3} アルキル)イミノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、 N -(C_{1-3} アルキル)- C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ基又は N -(C_{1-3} アルキル)- C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基又は単環式 5 又は 6 員ヘテロアリール基であり、ここで、6 員ヘテロアリール基は窒素原子 1 個、2 個又は 3 個を有し、5 員ヘテロアリール基は C_{1-3} アルキル基、酸素原子又はイオウ原子で置換されていてもよいイミノ基、又は C_{1-3} アルキル基と酸素原子又はイオウ原子又は 1 個又は 2 個の窒素原子で置換されていてもよいイミノ基を有し、更に、フェニル環は 2 つの隣接した炭素原子によって上記単環式複素環基と縮合していてもよく、 R_e はカルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基又は C_{3-7} シクロアルコキシカルボニル基（ここで、それぞれの場合において、酸素原子について 2 位からのアルキル部分又はシクロアルキル部分は C_{1-3} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基又はジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、フェニル- C_{1-3} アルコキシカルボニル基又はヘテロアリール- C_{1-3} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、ヘテロアリール部分は上で定義した通りである。）であり、 R_f は水素原子、 C_{1-3} アルキル基又はフェニル- C_{1-3} アルキル基であり、 R_g は水素原子又は C_{1-3} アルキル基である。]

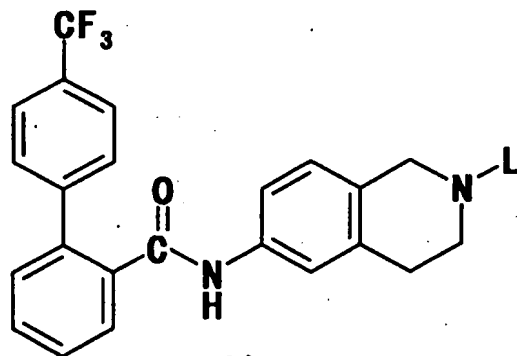
- (I) 特表2000-510483、WO98/47875には、下記式で表されるベンズアミド誘導体、具体的には4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミドを有効成分とするMTP阻害物質が記載されている(特許文献22参照)。



I

- (J) 特開2001-172180号公報には、下記(i)、(ii)、(iii)、(iv)で表されるベンズアミド誘導体(ビフェニルアミド誘導体)からなるMTP阻害物質が記載されている(特許文献23参照)。

(i) 式(1)



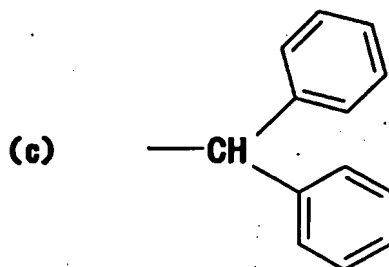
(i)

15

上記式中、Lは(A) X-Y-Zであり、ここで、Xは、CH₂、C O、CSまたはSO₂よりなる群から選択される部分であり；Yは、直接結合；ヒドロキシ、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₁-C₁₀)アシル、(C₁-C₁₀)アシルオキシ、または(C₆-C₁₀)アリールでモノ置換さ

れていてもよい20個以下の炭素原子を有する脂肪族ヒドロカルビレン基；NH；およびOよりなる群から選択される部分であり、ただし、XがCH₂であるなら、Yは直接結合である；そしてZは、(1) 水素、ハロゲン、シアノ、(2) ヒドロキシ、(C₁–C₁₀) アルコキシ、(C₁–C₁₀) アルキルチオ、(C₁–C₁₀) アシル、チオフェニルカルボニル、(C₁–C₁₀) アルコキシカルボニル、(3) (C₁–C₁₀) アルキルアミノ、ジ(C₁–C₁₀) アルキルアミノ、(C₆–C₁₀) アリール(C₁–C₁₀) アルキルアミノ、ただし、YはOまたはNHではない、(4) 非置換ビニル、(C₆–C₁₀) アリール、(C₃–C₈) シクロアルキルおよびそれらの縮合ベンズ誘導体、(C₇–C₁₀) ポリシクロアルキル、(C₄–C₈) シクロアルケニル、(C₇–C₁₀) ポリシクロアルケニル(5) (C₆–C₁₀) アリールオキシ、(C₆–C₁₀) アリールチオ、(C₆–C₁₀) アリール(C₁–C₁₀) アルコキシ、(C₆–C₁₀) アリール(C₁–C₁₀) アルキルチオ、(C₃–C₈) シクロアルキルオキシ、(C₄–C₈) シクロアルケニルオキシ、(6) 単環式基および縮合多環式基よりなる群から選択される複素環式基、該基は合計5～14個の環原子を含み、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される合計1～4個の環複素原子を含み、該基の個々の環は独立して飽和、部分不飽和、または芳香族であってもよく、ただし、XがCH₂であるなら、ZはHであるかまたは群(4)および(6)から選択される、よりなる群から選択される部分であり、ここで、Zが1つ以上の環を含むとき、該環は各々、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、アミノスルホニル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ハロフェニルチオ、ベンジル、ベンジルオキシ、(C₁–C₁₀) アルキル、(C₁–C₁₀) アルコキシ、(C₁–C₁₀) アルコキシカルボニル、(C₁–C₁₀) アルキルチオ、(C₁–C₁₀) アルキルアミノ、(C₁–C₁₀) アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁–C₁₀) アルキルアミノ、ジ(C₁–C₁₀) アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁–C₁₀) アルキルアミノ(C₁–C₁₀) アルコキシ、(C₁–C₃) ペルフルオロアルキル、(C₁–C₃) ペルフルオロアルコキシ、(C₁–C₁₀) アシル、(C₁–C₁₀) アシルオキシ、(C₁–C₁₀) アシルオキシ(C₁–C₁₀) アルキル、およびピロリジニルから独立して選択される0～4個の置換基を独立して含んでもよい；あるいは(B) G、ここで、Gは下記の基よりなる群から選択される：(a) フェニル、または合計3～14

- 個の環原子を含む複素環式環、該複素環式環は酸素、窒素および硫黄から独立して選択される合計 1～4 個の環複素原子を含み、複素環式環の個々の環は独立して飽和、部分飽和、または芳香族であってもよく、各
- 5 フェニルまたは複素環式環は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、アミノスルホニル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、ベンゾイル、ベンジルオキシ、 (C_1-C_{10}) アルキル、 (C_1-C_4) ペルフルオロアルキル、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、 (C_1-C_4) ペルフルオロアルコキシ、 (C_1-C_{10}) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_{10}) アルキルチオ、 (C_1-C_{10}) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_{10}) アルキルアミノ、 (C_1-C_{10}) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_{10}) アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_{10}) アシル、 (C_1-C_4) ペルフルオロアシル、 (C_1-C_{10}) アシルオキシ、 (C_1-C_6) アシルアミノおよび (C_1-C_6) ペルフルオロアシルアミノから独立して選択される 1～4 個の置換基を含んでもよい；(b) $-CH_2CN$ 、(c)
- 10



15

- (d) 下記の置換基から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい (C_2-C_{12}) アルキルまたは (C_2-C_{12}) ペルフルオロアルキル：(1) フェニル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-OCOR^3$ 、 (C_1-C_4) アルコキシ、 (C_1-C_4) ペルフルオロアルコキシ、 (C_1-C_4) チオアルコキシまたは (C_1-C_4) ペルフルオロチオアルコキシ、ここで、 $-NR^1R^2$ の R^1 および R^2 は各々、水素、ホルミル、フェニル、ベンジル、ベンゾイル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 (C_3-C_8) シクロアルケニル、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ペルフルオロアルキル、 (C_1-C_{10}) アルコキシカルボニル、 (C_1-C_6) アシル、 (C_1-C_6) ペルフルオロアシル、アミノカルボニル、 (C_1-C_{10}) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1-C_{10}) アルキルアミノカルボニル、アミノスルホニル、 (C_1-C_4) アルキルアミノス
- 20
- 25

- ルホニル、ジ(C₁-C₄)アルキルアミノスルホニル、(C₁-C₄)ペルフルオロアルキルアミノスルホニル、ジ(C₁-C₄)ペルフルオロアルキルアミノスルホニル、(C₁-C₄)アルキルスルホニル、および(C₁-C₄)ペルフルオロアルキルスルホニルから独立して選択されるか、あるいはR¹およびR²はこれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和、部分飽和または芳香族複素環式環を形成し、該複素環式環は合計3~14個の環原子を含み、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1~4個の環複素原子をさらに含んでもよく、該複素環式環はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、アミノスルホニル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、ベンゾイル、ベンジルオキシ、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₄)ペルフルオロアルキル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₁-C₄)ペルフルオロアルコキシ、(C₁-C₁₀)アルコキシカルボニル、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₁-C₁₀)アルキルアミノ、ジ(C₁-C₁₀)アルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁-C₁₀)アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₁₀)アシル、(C₁-C₁₀)ペルフルオロアシル、(C₁-C₁₀)アシルアミノ、および(C₁-C₁₀)アシルオキシから独立して選択される1~4個の置換基を含んでもよく、-OCOR³のR³は-NR¹R²、フェニル、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₄)ペルフルオロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシおよび(C₁-C₆)ペルフルオロアルコキシから選択される、(2)(C₃-C₈)シクロアルキルまたは(C₃-C₈)シクロアルケニル、ここで、該(C₃-C₈)シクロアルキルまたは(C₃-C₈)シクロアルケニルの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、アミノスルホニル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、ベンゾイル、ベンジルオキシ、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₄)ペルフルオロアルキル、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₁-C₄)ペルフルオロアルコキシ、(C₁-C₁₀)アルコキシカルボニル、(C₁-C₁₀)アルキルチオ、(C₁-C₁₀)アルキルアミノ、ジ(C₁-C₁₀)アルキルアミノ、(C₁-C₁₀)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁-C₁₀)アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₁₀)アシル、(C₁-C₁₀)ペルフルオロアシル、(C₁-C₁₀)アシルアミノ、(C₁-C₁₀)ペルフルオロアシルアミノ、および(C₁-C₁₀)アシルオキシから独立して選択される1~4個の置換基を含んでもよい、

(3) 合計 3 ~ 14 個の環原子を含む飽和、部分飽和または芳香族複素環式環、ここで、該複素環式環は酸素、窒素および硫黄から独立して選択される合計 1 ~ 4 個の環複素原子を含み、該複素環式環は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、アミノスルホニル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、ベンゾイル、ベンジルオキシ、
5 (C₁-C₁₀) アルキル、(C₁-C₄) ペルフルオロアルキル、(C₁-C₁₀) アルコキシ、(C₁-C₄) ペルフルオロアルコキシ、(C₁-C₁₀) アルコキシカルボニル、(C₁-C₁₀) アルキルチオ、(C₁-C₁₀) アルキルアミノ、ジ (C₁-C₁₀) アルキルアミノ、(C₁-C₁₀) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁-C₁₀) アルキルアミノカルボニル、
10 (C₁-C₁₀) アシル、(C₁-C₁₀) ペルフルオロアシル、(C₁-C₁₀) アシルアミノ、(C₁-C₁₀) ペルフルオロアシルアミノ、および (C₁-C₁₀) アシルオキシから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基を含んでいてもよい、(e) (C₃-C₈) シクロアルキルまたは (C₃-C₈) シクロアルケニル、ここで、該 (C₃-C₈) シクロアルキルおよび (C₃-C₈) シクロアルケニルの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、アミノスルホニル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、ベンゾイル、ベンジルオキシ、(C₁-C₁₀) アルキル、(C₁-C₄) ペルフルオロアルキル、(C₁-C₁₀) アルコキシ、
20 (C₁-C₄) ペルフルオロアルコキシ、(C₁-C₁₀) アルコキシカルボニル、(C₁-C₁₀) アルキルチオ、(C₁-C₁₀) アルキルアミノ、ジ (C₁-C₁₀) アルキルアミノ、(C₁-C₁₀) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁-C₁₀) アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₁₀) アシル、(C₁-C₁₀) ペルフルオロアシル、(C₁-C₁₀) アシルアミノ、(C₁-C₁₀) ペルフルオロアシルアミノ、および (C₁-C₁₀) アシルオキシから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基を含んでいてもよい、(f) -(CH₂)_nCOR⁴、ここで、-(CH₂)_nCOR⁴ の R⁴ は、ヒドロキシ、フェニル、-NR¹R²、(C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₄) ペルフルオロアルキル、(C₁-C₄) アルコキシ、(C₁-C₄) ペルフルオロアルコキシ、
25 (C₃-C₈) シクロアルキル、および (C₃-C₈) シクロアルケニルから選択され、n は 1 ~ 4 の整数である。

(ii) BMS-197636 (9-[4-[4-(2,3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インドール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-プロピル-9H-フルオレン-9-カルボキサミド) およびその薬学的に許容される塩。

5

(iii) 化合物 BMS-200150 (2-[1-(3,3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-オン) およびその薬学的に許容される塩。

10

(iv) 化合物 BMS-201038 (9-[4-(4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ピペリジン-1-イル)ブチル]-N-2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド) およびその薬学的に許容される塩。

15

また、同特許文献23には、以下の化合物が具体例として記載されている。

・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-(2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド、

20

・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(2-アセチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド、

・ 9-[4-[4-(2,3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インドール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-プロピル-9H-フルオレン-9-カルボキサミド、

25

・ 2-[1-(3,3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-オン、

30

(K) 特開2000-169395号公報には、下記のごときベンズアミド誘導体からなるMTP阻害物質が記載されている(特許文献24参照)。

- ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(1
H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド、
- ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(2
5 -アセチルアミノエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ
ン-6-イル]-アミド、
- ・ 9-(4-[4-[4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボ
ニル) アミノ]-ピペリジン-1-イル] プチル)-9H-フルオレン
-9-カルボン酸-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-アミド、
- 10 ・ 9-[4-[4-(2-ベンゾチアゾール-2-イル-ベンゾイルアミ
ノ) ピペリジン-1-イル] プチル]-9H-フルオレン-9-カル
ボン酸-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミド、
- ・ [11a-R]-8-[(4-シアノフェニル) メトキシ]-2-シクロペ
ンチル-7-(プロプ-2-エニル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒド
15 ロー6H-ピラジノ [1, 2b] イソキノリン-1, 4-ジオン、
- ・ [11a-R]-2-シクロペンチル-7-(プロプ-2-エニル)-8
-[(ピリジン-2-イル) メトキシ]-2, 3, 11, 11a-テトラヒド
ロー6H-ピラジノ [1, 2b] イソキノリン-1, 4-ジオン、
- ・ 2-シクロペンチル-2-[4-(2, 4-ジメチルピリド [2, 3-b]
20 インドール-9-イルメチル) フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1
-フェニルエチル) アセトアミド、
- ・ 2-シクロペンチル-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-
2-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]アセトアミド。

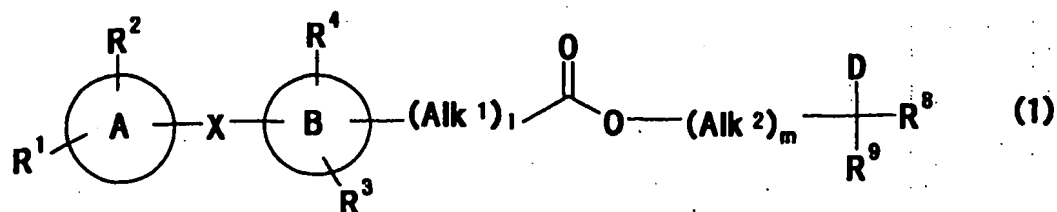
25 2-3. MTP阻害物質における課題

ところで、上記のとおり様々なMTP阻害物質が知られるようにな
ったが、一方では、MTPの阻害薬の開発が進められるにつれて、MTP
阻害物質は血中脂質の低下作用を発揮するものの、肝臓への脂肪蓄積
(脂肪肝)を惹起する可能性が指摘され、肝毒性が懸念されるようにな
30 った(特許文献25参照)。

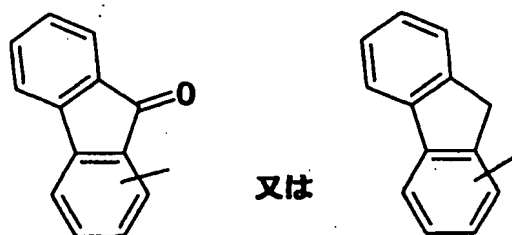
このようなことから、脂肪肝等の副作用のない十分な予防及び治療
効果を新規なMTP阻害薬が強く望まれている。

(L) 最近では小腸のMTPを選択的に阻害する化合物の研究も盛んに行われており、特開2003-321424公報には下記一般式(1)で表される小腸選択的なMTP阻害のための化合物も報告されている(特許文献2.6参照)。

5 一般式(1)



〔式中、 R^1 及び R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基、置換されてもよい C_{7-16} アリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロ環基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルケニル基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})$ (R^{41}) (ここで、 R^{40} 及び R^{41} は、同一又は異なって水素原子または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である。)であり；環Aは、 C_{6-14} アリール基、ヘテロ環基、又は



20 であり；Xは、 $-\text{COO}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_n-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$ (ここで、 R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル基であり、 n は0又は1乃至3の整数である。)であり； R^3 及び R^4 は、同一又は異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

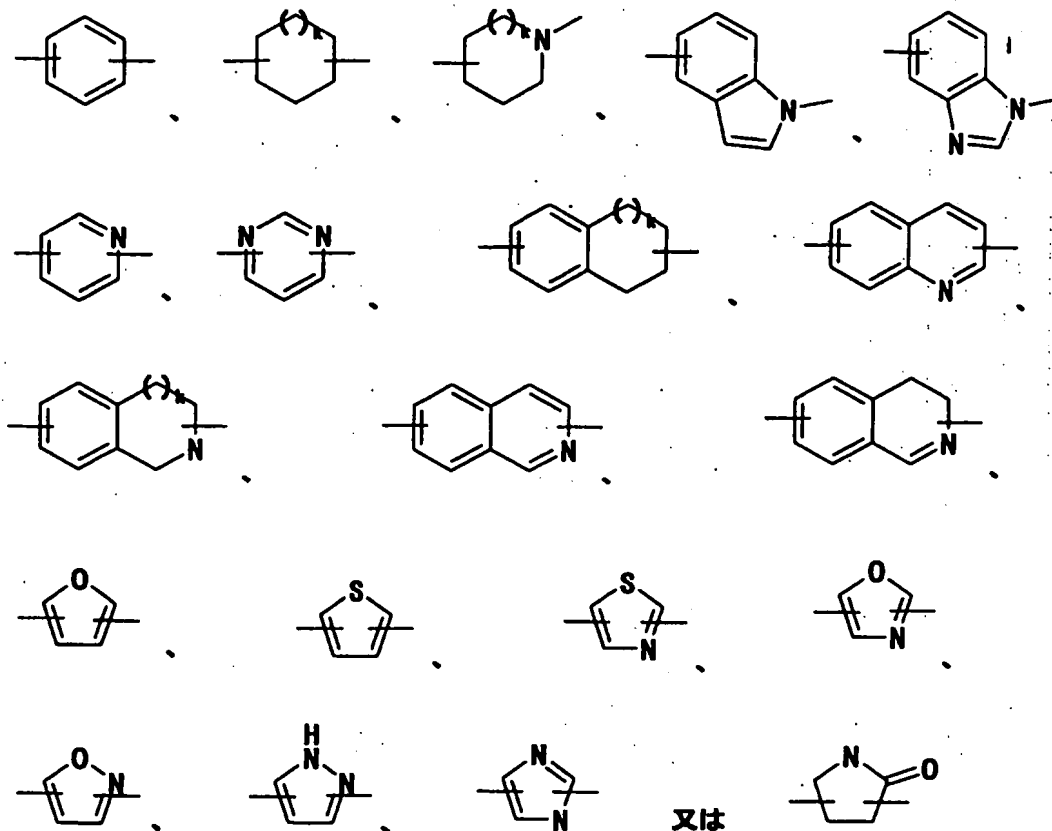
- 基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキルオキシ基、 C_{1-6} アシル基、置換されていてもよいヘテロ環基、 $-CON(R^{11})(R^{12})$ （ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-10} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基であり、又は結合する窒素原子と一緒にあって



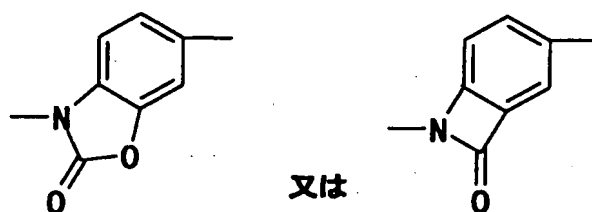
- （ここで、 p は0又は1乃至2の整数である。）を形成してもよい。）、
 10 $-(CH_2)_q-N(R^{13})(R^{14})$ （ここで、 R^{13} 及び R^{14} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アシル基であり、又は結合する窒素原子と一緒にあって



- 15 （ここで、 p は前記と同意義。）を形成してもよい。 q は0又は1乃至3の整数である。）又は $-CO(R^{15})$ （ここで、 R^{15} は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、置換されてもよい C_{7-10} アラルキルオキシ基又は C_{1-6} アルキル基である。）であり；環Bは、

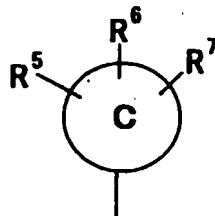


(ここでKは0又は1乃至2の整数である。)であり、又は R^3 と R^1
 5 0 と R^{1^0} がけっごうしている窒素原子と環Bと一緒に、

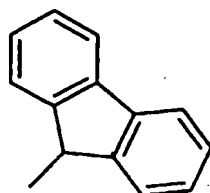


を形成してもよく; $A | k 1^1$ はアルカンジイル又はアルケンジイルで
 あり; $A | k 1^2$ はアルカンジイル又はアルケンジイルであり; l は0
 又は1乃至3の整数であり; m は0又は1乃至3の整数であり; D は、
 10 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル
 基、 $-N(R^{4^2})-CO(R^{4^3})$ (ここで、 R^{4^2} は水素原子又は C_{1-}

アルキル基であり、 $R^{4,3}$ は C_{6-14} アリール基又は C_{7-16} アラルキル基である。)又は下記式;

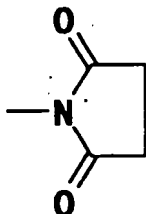


- (式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アシル基、水酸基、アミノ基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基又は $-(CH_2)_r-CON(R^{16})(R^{17})$ (ここで、 R^{16} 及び R^{17} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はハロ C_{1-6} アルキル基である。 r は0又は1乃至3の整数である。)であり;環Cは、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アリールカルボニルアミノ基、 C_{8-17} アラルキルカルボニルアミノ基、ヘテロ環残基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{7-16} アラルキル基、又は環Cと R^7 と R^8 が一緒になって、



- を形成してもよい。)で示される基であり; R^8 及び R^9 は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 $-CON(R^{18})(R^{19})$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-12} アルコキシアルキル基又は置換されてもよい C_{6-14} アリール基である)、 $-COO(R^{20})$ もしくは $-(CH_2)_s-OCO(R^{20})$ (ここで、 R^{20} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル基である。 s は0又は1乃至3の整数である。)、 $-N(R^{21})(R^{22})$ (ここで、 R^{21} 及び R^{22} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ア

シル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は R^{21} 及び R^{22} が結合する窒素原子と一緒にあって、



- 5 を形成してもよい。)であり、又は R^8 と R^9 と一緒にあって C_{3-7} シクロアルキル基を形成してもよい。]で示されるエステル化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

そして、同特許文献には具体的な化合物として下記化合物が記載されている。

- 10 ・ 2- (2- [3-メチル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- [4- [メチル-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2-フェニル-2- (2- [4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-フェニル-2- (2- [4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジイソプロピル エステル、
- 20 ・ 2-フェニル-2- (2- [4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジメチル エステル、
- 25 ・ 2-シクロペンチル-2- (2- [4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2-フェニル-2-(2-[4-[(4'-トリフルオロメチル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメ
チル)-マロン酸 ジシクロヘキシル エステル、
- 5 ・ 2-ベンジル-2-(2-[4-[(4'-トリフルオロメチル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメ
チル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-(2-[2-メチル-4-[(4'-トリフルオロメチル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメ
チル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2-シクロヘキシル-2-(2-[4-[(4'-トリフルオロメ
チル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセト
キシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-フェニル-2-(2-[2-トリフルオロメチル-4-[(4'
トリフルオロメチル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
15 フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-ピリジン-2-イル-2-(2-[4-[(4'-トリフルオロ
メチル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ア
セトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-ピリジン-3-イル-2-(2-[4-[(4'-トリフルオロ
20 メチル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-ア
セトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-フェニル-2-(2-[3-トリフルオロメチル-4-[(4'
トリフルオロメチル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2-(2-[4-[(4'-メチル-
フェニル-2-カルボニル)-
アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マ
ロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-(2-[4-[(4'-メトキシ-
フェニル-2-カルボニル)-
アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マ
30 ン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-フェニル-2-(2-[4-[(3'-トリフルオロメチル-
フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメ
チル)-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {4- [イソプロピル- (4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {4- [シクロヘキシル- (4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- フェニル- 2- (2- {4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジブロピル エステル、
- 10 ・ 2- フェニル- 2- (2- {4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジイソブチル エステル、
- ・ 2- (2- {4- [エチル- (4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3- エチル- 4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3- イソプロピル- 4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {3- イソブチル- 4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3- クロロ- 4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2- {3- ブロモ- 4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2- (2- {3- ジメチルカルバモイル- 4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3- ジエチルカルバモイル- 4- [(4'- トリフルオ
ロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル] -
アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3- ジイソプロピルカルバモイル- 4- [(4'- トリ
フルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニ
ル] - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル エ
ステル、
- 10 ・ 2- (2- {3- (エチル- メチルカルバモイル) - 4- [(4'- ト
リフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フ
ェニル] - アセトキシメチル) - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル
エステル、
- 15 ・ {3- (エチル- メチルカルバモイル) - 4- [(4'- トリフルオ
ロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル] -
酢酸 2, 2- ビス- エチルカルバモイル- 2- フェニル- エチル エ
ステル、
- 20 ・ {3- (ピロリジン- 1- カルボニル) - 4- [(4'- トリフルオ
ロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニル] -
酢酸 2, 2- ビス- エチルカルバモイル- 2- フェニル- エチル エ
ステル、
- 25 ・ 2- フェニル- 2- (2- {3- (ピロリジン- 1- カルボニル) -
4- [(4'- トリフルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル)
- アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - マロン酸 ジエチル
エステル、
- 30 ・ 2- [2- (2- {3- ジメチルカルバモイル- 4- [(4'- トリ
フルオロメチル- ビフェニル- 2- カルボニル) - アミノ] - フェニ
ル] - アセトキシ) - エチル] - 2- フェニル- マロン酸 ジエチル
エステル、

- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-フルオロ-
ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシ
メチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {4- [(4'-ブromo-ビフェニル-2-カルボニル)-
アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメ
チル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオ
ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-
アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジメチル エステル、
- 10 ・ 2-シクロペンチル-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4-
[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-ア
ミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エ
ステル、
- ・ 2-シクロヘキシル-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4-
15 [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-ア
ミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エ
ステル、
- ・ 2- (2- {4- [(4'-クロロ-ビフェニル-2-カルボニル)-
アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメ
20 チル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {4- [(4'-アセチル-ビフェニル-2-カルボニル)-
アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメ
チル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {4- [(4'-シアノ-ビフェニル-2-カルボニル)-
25 アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメ
チル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4-メチル-4'
トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
30 ル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-メチル-4'
トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-

- フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 • 2 - [3 - (2 - { 3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシ) - プロピル] - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 • 2 - (2 - { 3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 • 2 - (2 - { 4 - [(5 - クロロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 • 2 - (2 - { 3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(6 - メチル - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 • 2 - (2 - { 3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 • 2 - (2 - { 5 - ジメチルカルバモイル - 2 - フルオロ - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 2 - (2 - { 3 - ブロモ - 5 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] -

- フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 • 2 - (2 - {3 - クロロ - 5 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(3' - フルオロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 • 2 - (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 • 2 - (2 - {3 - クロロ - 5 - ジメチルカルバモイル - 2 - フルオロ - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 2 - (2 - {3 - ブロモ - 5 - ジメチルカルバモイル - 2 - フルオロ - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル)

- ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルーマロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2ー(2ー[3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ー2ーoートリルーマロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2ー(2ー[3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ー2ーmートリルーマロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2ー(2ー[3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ー2ーpートリルーマロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2ー(2ークロローフェニル)ー2ー(2ー[3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ーマロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2ー(3ークロローフェニル)ー2ー(2ー[3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ーマロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(4ークロローフェニル)ー2ー(2ー[3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ーマロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(2ー[3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルーコハク酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(2ー[3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル]ーアセトキシメチル)ー2ー(2ーメトキシーフェニル)ーマロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-(3-メトキシ-フェニル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {4- [(5, 4'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {4- [(6-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(6-フルオロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- [2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシ)-エチル]-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-エトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-イソプロポキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- [2- (2- {4- [(5, 4'-ビス-トリフルオロメチル-
 ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイ
 ル-フェニル)-アセトキシ)-エチル]-2-フェニル-マロン酸
 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(6-メトキシ-4'-
 -トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
 フェニル)-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
 ル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(3-メチル-4'-
 -トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
 フェニル)-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
 ル エステル、
- ・ 2- {2- [4- (2, 4'-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル
 アミノ)-3-ジメチルカルバモイル-フェニル]-アセトキシメチ
 15 ル]-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-メチル-ビ
 フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-アセトキシメ
 チル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- {2- [3-ジメチルカルバモイル-4- (2-エチル-4-トリ
 20 リフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-アセトキシメ
 チル]-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-エチル-ビ
 フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-アセトキシメ
 チル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-イソプロペ
 ニル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-アセ
 トキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-イソプロピ
 ル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-アセト
 30 キシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオ
 ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル)-

- アセトキシメチル) - 2 - チオフェン - 2 - イル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - チオフェン - 3 - イル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2 - (2 - {4 - ジメチルカルバモイル - 5 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - ピリジン - 2 - イル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2 - (2 - {3 - エトキシ - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2 - (2 - {3 - メトキシ - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2 - (2 - {3 - イソプロポキシ - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3-ベンジルオキシ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ヒドロキシ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-フェニル-2- (2- {3-ピペリジン-1-イル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2-フェニル-2- (2- {3-ピロリジン-1-イル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルアミノ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-モルホリン-4-イル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジエチルアミノ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {2-クロロ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-ベンゾイルオキシ}-エチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2- {3-エトキシカルボニル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (3- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-プロピオニルオキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2- (2- {3-ベンジルオキシカルボニル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}

- ーアセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 • 2- (2- {3-カルボキシ-4- [(4'-トリフルオロメチル-
 ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシ
 メチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 2- (2- {3-イソプロポキシカルボニル-4- [(4'-トリフル
 オロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}
 -アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステ
 ル、
- 10 • 2- (2- {3-メトキシカルボニル-4- [(4'-トリフルオロ
 メチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-ア
 セトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 2- (2- {3-アセチルアミノ-4- [(4'-トリフルオロメチ
 ル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセト
15 キシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 2- (2- {3-メトキシカルボニルアミノ-4- [(4'-トリフル
 オロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}
 -アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステ
 ル、
- 20 • 2- (2- {3- (4-メチル-チアゾール-2-イル) -4- [(4'
 -トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
 フェニル}-アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチ
 ル エステル、
- 2-フェニル-2- (2- {6- [(4'-トリフルオロメチル-ビ
25 フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-ビフェニル-3-イル)-
 アセトキシメチル) -マロン酸 ジエチル エステル、
- 2- (2- {3-ホルミル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビ
 フェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメ
 チル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 • 2- (2- {3-ジメチルアミノメチル-4- [(4'-トリフルオ
 ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-
 アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3- (メトキシ-メチルカルバモイル) -4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-イソブチリル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、及び
- ・ 2- (2- {3- (1-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸
- 10 ジエチル エステル。

上記化合物群のうち、特に代表的なビフェニルアミド誘導体は次のとおりである。

- 15 ・ 2-フェニル-2- (2- {4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル) -マロン酸 ジイソブチル エステル、
- ・ 2- (2- {4- [エチル- (4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジメチル エステル、
- 25 ・ 2-シクロペンチル-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル) -マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2-シクロヘキシル-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-ア

ミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - マロン酸 ジエチル エステル、

5 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4 - メチル - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、

10 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - メチル - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、

• 2 - [3 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシ) - プロピル] - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、

15 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、

20 • 2 - (2 - {4 - [(5 - クロロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、

25 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(6 - メチル - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、

30 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジ2, 2, 2 - トリフルオロエチル エステル、

• 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(2' - フルオロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ]

- ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2ー(2ー{5ージメチルカルバモイルー2ーフルオロー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2ー(2ー{3ーブromoー5ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2ー(2ー{3ークロロー5ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(3'ーフルオロー4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2ー(2ー{4ー[(3'ークロロー4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ー3ージメチルカルバモイルーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ー(5ーニトロピリジンー2ーイル)ーマロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(5ーアミノピリジンー2ーイル)ー2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ーマロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ー

- アセトキシメチル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - マロン酸 ジエチル
エステル、
- 5 ・ 2 - (2 - {3 - クロロ - 5 - ジメチルカルバモイル - 2 - フルオロ
- 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル)
- アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロ
ン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2 - (2 - {3 - ブロモ - 5 - ジメチルカルバモイル - 2 - フルオロ
- 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル)
- アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロ
ン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
アセトキシメチル) - 2 - o - トリル - マロン酸 ジエチル エステ
ル、
- 20 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
アセトキシメチル) - 2 - p - トリル - マロン酸 ジエチル エステ
ル、
- 25 ・ 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモ
イル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボ
ニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 30 ・ 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモ
イル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボ
ニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 30 ・ 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモ
イル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボ

- ニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 5 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] -
アセトキシメチル) - 2 - フェニル - コハク酸 ジエチル エステル、
- 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] -
アセトキシメチル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 10 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] -
アセトキシメチル) - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] -
アセトキシメチル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 15 • 2 - (2 - {4 - [(5, 4' - ビス - トリフルオロメチル - ビフェ
ニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル - フェ
ニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル
エステル、
- 20 • 2 - (2 - {4 - [(6 - クロロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェ
ニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル - フェ
ニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 25 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(6 - フルオロ - 4'
- トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] -
フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 30 • 2 - [2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - メチル
- 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミ
ノ] - フェニル] - アセトキシ) - エチル] - 2 - フェニル - マロン
酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-エトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-イソプロポキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- [2- (2- {4- [(5, 4'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシ)-エチル]-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(3-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20

特許文献 1 ; 特開 2000-281561 号公報

特許文献 2 ; 特開平 9-309834 号公報

特許文献 3 ; 特開 2004-10575 号公報

特許文献 4 ; 特表平 11-509238 号公報

25 特許文献 5 ; 特開 2003-73261 号公報

特許文献 6 ; 特公平 3-1288 号公報

特許文献 7 ; 特公平 3-28404 号公報

特許文献 8 ; 特開平 11-246404 号公報

特許文献 9 ; 特表 2003-531099 号公報

30 特許文献 10 ; WO00/056726 号公報

特許文献 11 ; 特開平 08-208476 号公報

特許文献 12 ; WO2002/051385 号公報

特許文献 13 ; 特開平 9-59159 号公報

- 特許文献 14 ; 特開平 11-228569 号公報
特許文献 15 ; 特表 2004-514676 号公報
(WO2002/042291)
特許文献 16 ; 特表 2003-535900 号公報
5 (WO01/097810)
特許文献 17 ; 特表 2003-521484 号公報
(WO01/047898)
特許文献 18 ; 特表 2003-520270 号公報
(WO01/053260)
10 特許文献 19 ; 特表 2003-519131 号公報
(WO01/047899)
特許文献 20 ; 特表 2003-509505 号公報
(WO01/021604)
特許文献 21 ; 特表 2003-505373 号公報
15 (WO01/005762)
特許文献 22 ; 特表 2000-510483 号公報
(WO98/47875)
特許文献 23 ; 特開 2001-172180 号公報
特許文献 24 ; 特開 2000-169395 号公報
20 特許文献 25 ; 特開 2002-220345 号公報
特許文献 26 ; 特開 2003-321424 号公報
非特許文献 1 ; W. L. Chiou and S. Riegelman : Pharmaceutical
application of solid dispersion systems, 「J.
Pharm. Sci.」 (vol.60, 1281-1302, 1971)
25 非特許文献 2 ; [ウェッテラウ・アンド・ジルバースミットの「Chem.
Phys. Lipids」(38、205-222 頁、
1985 年)]

発明の開示

- 30 医薬品は、医薬品本来の目的からして十分な有効性が求められており、また、その安全性の観点から高度の安定性が求められている。有効性、即ち薬効に関して言えば、医薬用固形製剤、特に経口製剤の設計においては、バイオアベイラビリティを十分に高く設計することが重要で

ある。上記のとおりバイオアベイラビリティに影響を与える因子としては水溶解度、消化管全体での薬剤吸収性、投与強度および初回通過効果などがあるが、特に水難溶性薬物では、その溶解速度が吸収の律速段階となることが知られていることから、医薬品の開発においては水に対する溶解度が最も重要かつ優先度の高い因子である。

しかし、残念ながら、多くの医薬品用化学物質は水に難溶性であり、そのために経口投与しても投与量のうちごく僅かしか血中に移行・吸収されないため、そのバイオアベイラビリティは極めて低いという欠点を有している。

10 MTP阻害物質についてもまったく同様のことが言える。加えて、従来の多くのMTP阻害物質は、小腸で選択的に作用することなく、脂肪肝等の副作用を惹起する疑いがある肝臓にも作用してしまうという欠点を有していた。

また、固体分散体の製造方法に関しても、溶媒法を採用した場合には、上記のとおり製造条件によっては固体分散体がフィルム状となってしまう場合があるので、これを細かく裁断する工程が必要となったり、また、溶融法を採用した場合には、得られる固体分散体がペレット状となってしまうので、粉碎等の更なる加工が必要であった。また、噴霧乾燥法を採用した場合には、大量の溶媒が必要となり、しかも得られる顆粒の内部が中空となってしまうことから嵩高となり、取扱い性が悪いばかりか、他の配合剤との間に比重差が生じて打錠時の均質性が維持できなくなる等の欠点を有していた。

したがって、本発明の目的は、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質（例えばMTP阻害剤のごとき脂質吸収阻害剤）に製剤的工夫を加えることによって、溶解性が改善され、バイオアベイラビリティが向上し、かつ優れた高度の安定性を有した新規な固形製剤及びその効果的な製造方法を提供することである。

発明者等は、優れた溶解特性、即ち高いバイオアベイラビリティを有、更には安定性にも優れた医薬品、例えばMTP阻害剤を提供すべく、主に製剤面から鋭意検討を加えた。その結果、有効成分としての水難溶性の化学物質（例えば、MTP阻害物質）と、ポリビニルピロリドンやヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性高分子物質を有機溶媒に溶解

し、更にこの溶液と無機多孔性物質とを攪拌混合した後、造粒加工し、乾燥することにより得られる固形製剤が、卓越した溶解性と優れた安定性を有することを見出して本発明を完成した。

5 本発明は、具体的には以下のとおりである。

1. 医薬有効成分としての水難溶性の化学物質、水溶性高分子物質及び無機多孔性物質を含む固形製剤であって、

(1) 該水難溶性の化学物質が該水溶性高分子物質とともに固体分散体を形成しており、

10 (2) 該固体分散体を形成する水溶性高分子物質が微細片状であって、かつ

(3) 該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び／又は接着した状態で保持されていることを特徴とする水溶解性が改善された固形製剤。

15 2. 水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、コポリビドン、カンテン、デキストリン、ゼラチン又はこれらの混合物である上記1に記載の固形製剤。

20 3. 水溶性高分子物質が、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルセルロースである上記2に記載の固形製剤。

4. 水溶性高分子物質が、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で3乃至100倍量である上記1乃至3のいずれか1項に記載の固形製剤。

25 5. 水溶性高分子物質がポリビニルピロリドンであり、かつ該ポリビニルピロリドンが医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で3乃至50倍量である上記4に記載の固形製剤。

30 6. 水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、かつ該ヒドロキシプロピルセルロースが医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で6乃至15倍量である上記4に記載の固形製剤。

7. 無機多孔性物質が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミ

ニウム、含水二酸化ケイ素、又はこれらの混合物である上記 1 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

8. 無機多孔性物質が、軽質無水ケイ酸である上記 7 に記載の固形製剤。

9. 無機多孔性物質が、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で 4 乃至 14 倍量である上記 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

10. 医薬有効成分としての水難溶性の化学物質が、脂質吸収阻害剤である上記 1 乃至 9 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

11. 脂質吸収阻害剤が、アポリポタンパク質 B (Apo B) 分泌の阻害剤、トリグリセリド (TG) 転送タンパク阻害剤又はコレステリルエステル転送タンパク (CETP) 阻害剤である上記 10 に記載の固形製剤。

12. 脂質吸収阻害剤が、MTP 阻害剤、リパーゼ阻害剤又は ACAT 阻害剤である上記 10 に記載の固形製剤。

13. 脂質吸収阻害剤が、MTP 阻害剤である上記 12 に記載の固形製剤。

14. MTP 阻害剤が置換ピペラジン誘導体又はその塩である上記 13 に記載の固形製剤。

15. MTP 阻害剤がベンズアミド誘導体又はその塩である上記 13 に記載の固形製剤。

16. MTP 阻害剤が下記から選ばれるベンズアミド誘導体又はその塩である上記 15 に記載の固形製剤。

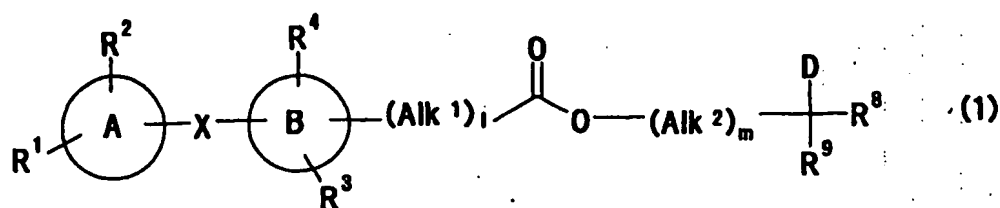
・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-(2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド、

・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(2-アセチルアミノエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド、

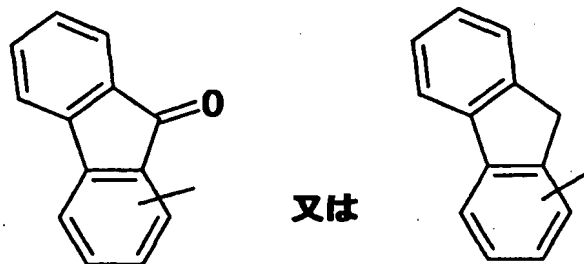
・ 9-[4-[4-(2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インドール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-プロピル-9H-フルオレン-9-カルボキサミド、

・ 2-[1-(3, 3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-オン、

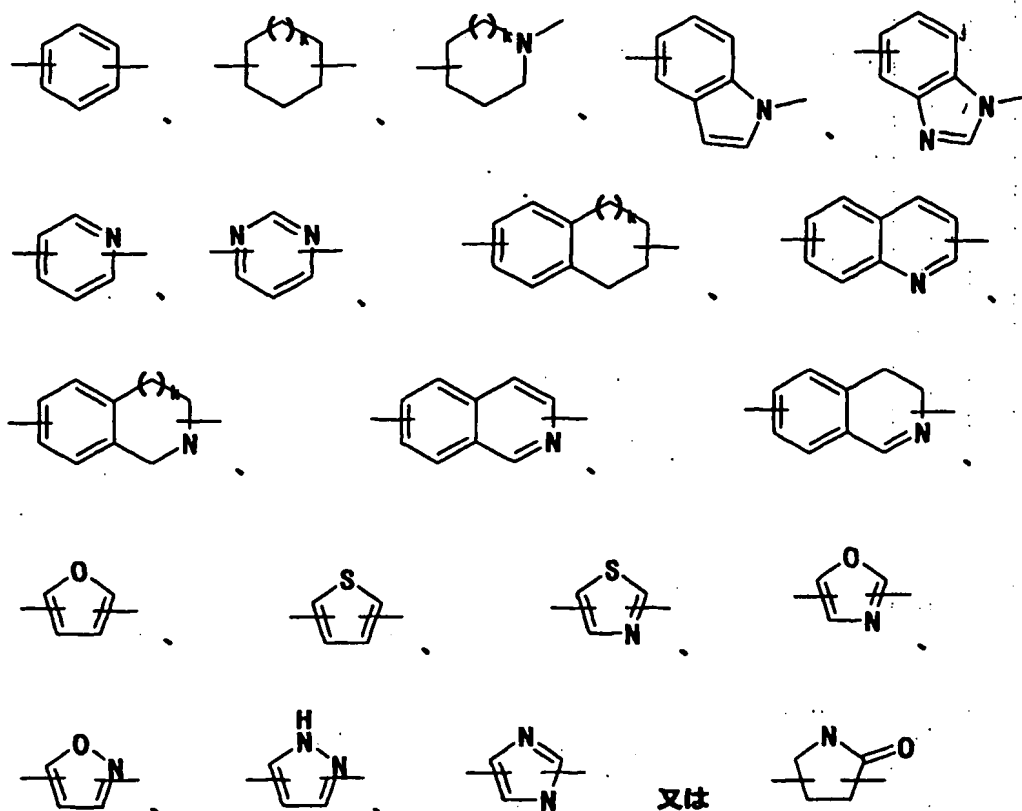
- ・ 9-[4-(4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾ
イルアミノ]ピペリジン-1-イル)ブチル]-N-(2, 2, 2-トリ
フルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド。
 - ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(1
5 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド、
 - ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(2
-アセチルアミノエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ
リン-6-イル]-アミド、
 - 10 ・ 9H-(4-[4-[4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カル
ボニル)アミノ]-ピペリジン-1-イル]ブチル)-9H-フルオレ
ン-9-カルボン酸-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-アミド、
 - ・ 9-[4-[4-(2-ベンゾチアゾール-2-イル-ベンゾイルアミ
ノ)ピペリジン-1-イル]ブチル]-9H-フルオレン-9-カル
15 ボン酸-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミド、
 - ・ [11a-R]-8-[(4-シアノフェニル)メトキシ]-2-シクロペ
ンチル-7-(プロプ-2-エニル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒド
ロ-6H-ピラジノ[1, 2b]イソキノリン-1, 4-ジオン、
 - ・ [11a-R]-2-シクロペンチル-7-(プロプ-2-エニル)-8
20 -[(ピリジン-2-イル)メトキシ]-2, 3, 11, 11a-テトラヒド
ロ-6H-ピラジノ[1, 2b]イソキノリン-1, 4-ジオン、
 - ・ 2-シクロペンチル-2-[4-(2, 4-ジメチルピリド[2, 3-b]
インドール-9-イルメチル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1
-フェニルエチル)アセトアミド、及び
 - 25 ・ 2-シクロペンチル-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-
2-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]アセトアミド。
17. ベンズアミド誘導体が下記式で表される化合物(ここで、Xは-
CON(R¹⁰)-(CH₂)_n-を意味する。)である上記15に記載
の固形製剤。
- 30 一般式(1)



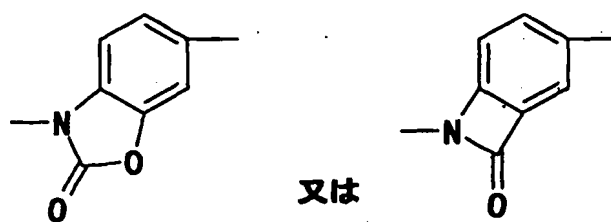
〔式中、 R^1 及び R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基、置換されてもよい C_{7-16} アリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロ環基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルケニル基、 $-N(R^{4'0})(R^{4'1})$ （ここで、 $R^{4'0}$ 及び $R^{4'1}$ は、同一又は異なって水素原子または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である。）であり；環Aは、 C_{6-14} アリール基、ヘテロ環基、又は



であり；Xは、 $-\text{CON}(R^{1'0})-(\text{CH}_2)_n-$ （ここで、 $R^{1'0}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル基であり、 n は0又は1乃至3の整数である。）であり； R^3 及び R^4 は、同一又は異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{7-16} アラルキルオキシ基、 C_{1-6} アシル基、置換されていてもよいヘテロ環基、 $-\text{CON}(R^{1'1})(R^{1'2})$ （ここで、 $R^{1'1}$ 及び $R^{1'2}$ は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基であり、又は結合する窒素原子と一緒になって



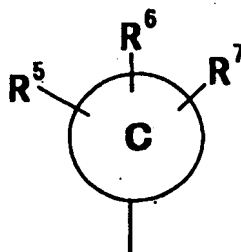
(ここで K は 0 又は 1 乃至 2 の整数である。) であり、又は R^3 と R^1 と R^1 が結合している窒素原子と環 B が一緒になって、



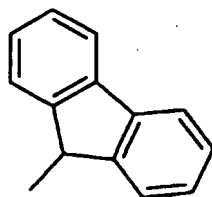
5

を形成してもよく； $A | k 1^1$ はアルカンジイル又はアルケンジイルであり； $A | k 1^2$ はアルカンジイル又はアルケンジイルであり； l は0又は1乃至3の整数であり； m は0又は1乃至3の整数であり； D は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-N(R^{42})-CO(R^{43})$ （ここで、 R^{42} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^{43} は C_{6-14} アリール基又は C_{7-16} アラルキル基である。）又は下記式；

10



(式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アシル基、水酸基、アミノ基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基又は $-(CH_2)_r-CON(R^{16})(R^{17})$ (ここで、 R^{16} 及び R^{17} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はハロ C_{1-6} アルキル基である。 r は0又は1乃至3の整数である。)であり；環Cは、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-15} アリールカルボニルアミノ基、 C_{8-17} アラルキルカルボニルアミノ基、ヘテロ環残基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{7-16} アラルキル基、又は環Cと R^7 と R^8 が一緒になって、

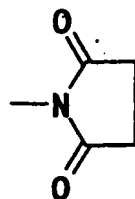


15

を形成してもよい。)で示される基であり； R^8 及び R^9 は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 $-CON(R^{18})(R^{19})$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-12} アルコキシアルキル基又は置換されてもよい C_{6-14} アリール基である)、 $-COO(R^{20})$ もしくは $-(CH_2)_s-OCO(R^{20})$ (ここで、 R^{20} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル基である。 s は0又は1乃至3の整数である。)、 $-N(R^{21})(R^{22})$

20

(ここで、 $R^{2'}$ 及び $R^{2''}$ は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アシル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は $R^{2'}$ 及び $R^{2''}$ が結合する窒素原子と一緒にあって、



- 5 を形成してもよい。) であり、又は R^8 と R^9 が一緒になって C_{3-7} シクロアルキル基を形成してもよい。) で示されるエステル化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
18. ベンズアミド誘導体下記から選ばれる化合物である上記 15 に記載の固形製剤。
- 10 ・ 2-フェニル-2-(2-{4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジイソブチル エステル、
- ・ 2-(2-{4-[エチル-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2-(2-{3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2-(2-{3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジメチル エステル、
- 20 ・ 2-シクロペンチル-2-(2-{3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2-シクロヘキシル-2-(2-{3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4-メチル-4'-
トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-メチル-4'-
トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 10 ・ 2- [3- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリ
フルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニ
ル]-アセトキシ)-プロピル]-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-メトキシ-4'-
トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {4- [(5-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフ
ェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-
フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 25 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオ
ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-
アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジ2, 2, 2-トリ
フルオロエチル エステル、
- 30 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(2'-フルオロ-
4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-
フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエ
チル エステル、

- ・ 2- (2- {5-ジメチルカルバモイル-2-フルオロ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ブromo-5-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {3-クロロ-5-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(3'-フルオロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {4- [(3'-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2- (5-ニトロ-ピリジン-2-イル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2- (5-アミノ-ピリジン-2-イル)-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-ピリジン-2-イル-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3-クロロ-5-ジメチルカルバモイル-2-フルオロ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ブromo-5-ジメチルカルバモイル-2-フルオロ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-ortho-トリル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-m-トリル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-p-トリル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2-クロロ-フェニル)-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2- (3-クロロ-フェニル)-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (4-クロロ-フェニル)-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオ
ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-
アセトキシメチル)-2-フェニル-コハク酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオ
ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-
アセトキシメチル)-2- (2-メトキシ-フェニル)-マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオ
ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-
アセトキシメチル)-2- (3-メトキシ-フェニル)-マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオ
ロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-
アセトキシメチル)-2- (4-メトキシ-フェニル)-マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {4- [(5, 4'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェ
ニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フ
ェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル
エステル、
- 25 ・ 2- (2- {4- [(6-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフ
ェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フ
ェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 30 ・ 2- [2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-メチル
-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミ
ノ]-フェニル)-アセトキシ]-エチル]-2-フェニル-マロン
酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-エトキシ-4'
-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-

- フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - イソプロポキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 • 2 - [2 - (2 - {4 - [(5, 4' - ビス - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル - フェニル] - アセトキシ) - エチル] - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(6 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、及び
- 20 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(3 - メチル - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 19. 医薬有効成分としての水難溶性の化学物質と水溶性高分子物質を有機溶媒に溶解して得られる溶液と無機多孔性物質を攪拌混合した後、造粒し、乾燥することを特徴とする、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質、水溶性高分子物質及び無機多孔性物質を含む固形製剤であって、
- 25 (1) 該水難溶性の化学物質が該水溶性高分子物質とともに固体分散体を形成しており、
- 30 (2) 該固体分散体を形成する水溶性高分子物質が微細片状であって、かつ
- (3) 該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び／又は接着した状態で保持されていることを特徴とする水溶性が改善された固形製剤の製造方法。
20. 水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルア

ルコール、コポリビドン、カンテン、デキストリン、ゼラチン又はこれらの混合物である上記 19 に記載の固形製剤の製造方法。

21. 水溶性高分子物質が、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルセルロースである上記 20 に記載の固形製剤の製造方法。

5 22. 水溶性高分子物質が、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で 3 乃至 100 倍量である上記 19 乃至 21 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。

23. 水溶性高分子物質がポリビニルピロリドンであり、かつ該ポリビニルピロリドンが医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して
10 重量比で 3 乃至 50 倍量である上記 22 に記載の固形製剤の製造方法。

24. 水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、かつ該ヒドロキシプロピルセルロースが医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で 6 乃至 15 倍量である上記 22 に記載の固形製剤の製造方法。

15 25. 無機多孔性物質が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、含水二酸化ケイ素、又はこれらの混合物である上記 19 乃至 24 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。

20 26. 無機多孔性物質が、軽質無水ケイ酸である上記 25 に記載の固形製剤の製造方法。

27. 無機多孔性物質が、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で 4 乃至 14 倍量である上記 19 乃至 26 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。

25 28. 有機溶媒量が水溶性高分子物質の 1 乃至 2 重量倍である上記 19 乃至 27 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。

29. 医薬有効成分としての水難溶性の化学物質が、脂質吸収阻害剤である上記 19 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。

30 30. 脂質吸収阻害剤が、アポリポタンパク質 B (Apo B) 分泌の阻害剤、トリグリセリド (TG) 転送タンパク阻害剤又はコレステリルエステル転送タンパク (CETP) 阻害剤である上記 29 に記載の固形製剤の製造方法。

31. 脂質吸収阻害剤が、MTP 阻害剤、リパーゼ阻害剤又は ACAT 阻害剤である上記 29 に記載の固形製剤の製造方法。

32. 脂質吸収阻害剤が、MTP 阻害剤である上記 31 に記載の固形製剤の製造方法。

5

卓越した溶解性を有する本発明の固形製剤は、バイオアベイラビリティが格段に向上され、極めて少量の投与量でその医薬品が本来有する機能を十分かつ有効に発揮させることができ、しかも安定性にも優れている。また、本発明がもたらす溶解性改善の効果は、薬剤固有の化学的な性質に起因するのではなく、物理学的効果に起因するものと考えられることから、様々な幅広い医薬品への応用が期待できる。

例えば、本発明技術を MTP 阻害物質及び／又は Apo B 分泌阻害物質に適用した場合には、投与後、体内において速やか、かつ完全に溶解されるので、投与量を低減できるだけでなく、少量の薬剤が小腸に速やかに作用することによって余分な MTP 阻害物質が肝臓に到達して脂肪肝等の副作用や予期せぬ副作用を惹起する恐れを低減することも期待できる。したがって、本発明技術を適用した MTP 阻害剤は、今までにない優れた高脂血症、動脈硬化症、冠動脈疾患、肥満症、糖尿病又は高血圧症の治療薬又は予防薬となり得るだろう。

20 これら固形製剤は、有効成分としての化学物質が水溶性高分子物質とともに微細片状の固体分散体を形成し、更に該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び／又は接着した状態で保持されていることによって溶解性の向上に寄与しているものと推定される。

25 更に、本発明の製造方法によって得られる固体分散体は微細片状であり、かつ嵩高・重質（高密度）であるので、溶媒法や熔融法のように得られた固体分散体を裁断したり、破碎する必要もなく、また、乾燥作業下でも顆粒が容器に付着したり飛散することもなく取扱い性に優れ、噴霧乾燥法により得られた顆粒に比して含量均一性が確保しやすく、そのままハードカプセル剤への充填や錠剤化が可能である。

30

図面の簡単な説明

第1図は、実施例1で得られた固形製剤の溶出試験結果を示したグラフである。(実施例2)

第2図は、実施例3-2で得られた非晶質固形製剤の粉末X線回折パターンを示したグラフである。(実施例5)

5

発明を実施するための最良の形態

本発明における各用語の意味は以下のとおりである。

「固体分散体」とは、活性成分としての化学物質が単分子状、非晶質状態(多少の結晶の存在は許容される。)で高分子物質中に分散している固体混合物を意味する。

「水難溶性」とは、薬物が水に対して難溶性であって、通常の製剤化方法によっては医薬品として使用し得ない状態を意味するものであって、具体的には、約20℃で30分以内に1gの薬物を溶かすのに要する水の量で表すことができる。

一般に、1gの薬物を溶かすのに要する水の量が100mL以上1000mL未満の場合を「溶けにくい」といい、それに要する水の量が1000mL以上10000mL未満の場合を「極めて溶けにくい」といい、それが10000mL以上の場合を「ほとんど溶けない」という。ここで「水難溶性」とは、上記「溶けにくい」「極めて溶けにくい」及び「ほとんど溶けない」状態をいい、狭義には「極めて溶けにくい」及び「ほとんど溶けない」状態をいう。

「水溶解性が改善された」とは、上記のごとき難溶性の薬剤が、水溶解性が改善されることによって、通常の製剤化方法によっては医薬品として使用し得る状態になることを意味するものである。具体的には、約20℃における水に対する溶解度が約5倍、好ましくは約10倍、より好ましくは100倍以上に向上することを言う。

「非晶質である」とは、「結晶」に対する用語であり、固体分散体における有効成分としての化学物質、例えばMTP阻害物質が、水溶性高分子物質からなる担体マトリックス中に分子サイズ即ち単分子状態(多少の結晶の存在は許容される。)で均一に分散している状態を意味する。

非晶質であるか否かは、通常の分析手段である粉末X線回折又は示差走査熱量分析(以下、DSC)により確認できる。

「固形製剤」とは、液剤、注射剤等に対する用語であり、固形の製剤を意味する。固形の製剤であれば特に制限はなく、常法に従って、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤、錠剤など種々の剤型に変換して使用することができる。

5 「水溶性高分子物質」とは、有効成分としての化学物質、例えばMTP阻害物質及び／又はApoB分泌阻害物質とともに固体分散体を形成するための高分子物質である。水溶性高分子物質としては、これら化学物質と固体分散体を形成し得るものであれば特に制限はない。具体例としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、コポリビドン、カンテン、デキストリン、ゼラチン又はこれらの混合物をあ

10 げることができる。好ましくはポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルセルロースであり、特に好ましくはポリビニルピロリドンである。グレード的にはポビドンK30が好ましい。

15 これら水溶性高分子物質、特にポリビニルピロリドンは、結合剤や安定剤としても知られており、単に固体分散体を形成するだけでなく、固体分散体に非晶質分子として存在する化学物質の安定化にも寄与しているものと考えられる。

本発明の目的を効果的に達成するためには、これら水溶性高分子物質は、水難溶性の化学物質（例えば、MTP阻害物質、ApoB分泌阻害物質）に対して3乃至100重量倍、特に3乃至50重量倍が好ましい。水溶性高分子物質としてポリビニルピロリドンを使用する場合は、好ましくは3乃至50重量倍、特に好ましくは3乃至20重量倍、更に好ましくは8乃至12重量倍の範囲で使用され得る。この範囲から外れた場合は、十分な製剤的な効果、例えば適切な投与量、適切な溶解特性を得ることができない。

20

25

水溶性高分子物質としてヒドロキシプロピルセルロースを使用する場合は、好ましくは6乃至15重量倍の範囲で使用され得る。6重量倍以下の場合は、多少安定性が劣るからである。

30 固体分散体を製造するための「有機溶媒」としては、有効成分としての化学物質（例えば、MTP阻害物質、ApoB分泌阻害物質）及びPVP等の水溶性高分子物質の双方を溶解できるものであれば特に限定されないが、比較的低沸点の溶媒を用いることが望ましい。例えば、

メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブ
タノール、モノメトキシエタノール、エチレングリコールモノメチルエ
ーテル等のアルコール；ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソ
ブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコー
5 ル等のエーテル類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-ヘプタンのよ
うな脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族
炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸、プロピオン酸等の
有機酸類；酢酸エチル等のエステル類、ジクロロメタン、ジクロロエタ
ン、クロロホルム等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチル
10 ケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等
のアミド類；もしくはこれらの適当な比率の混合液などを用いることが
できる。中でも、アセトン等のケトン類、無水エタノール等のアルコー
ル類などの低沸点の溶剤が好ましく、特に、アセトン、無水エタノール
が好ましい。

15 「賦形剤」とは、一般的には、散剤やこれを適宜成型した顆粒剤お
よび錠剤などの固形製剤の処方中に適宜添加される医薬品添加物であっ
て、散剤の処方あるいは錠剤のかさを増したり、圧縮性や溶解性を促進
または抑制する作用を期待する場合に用いられるものである。

「無機多孔性物質」とは、微細な空隙を多数有する無機物質であり、
20 特に限定されないが、例えば、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ケ
イ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミ
ン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アル
ミニウム、含水二酸化ケイ素、又はその混合物を挙げることができる。
好ましくは、ケイ酸カルシウム又は軽質無水ケイ酸、特に軽質無水ケイ
25 酸が望ましい。ここにおいて、ケイ酸カルシウム又は軽質無水ケイ酸は、
その種類は特に限定されないが、ケイ酸カルシウムは医薬品添加物規格
(1998)に記載のものが望ましく、軽質無水ケイ酸は日本薬局方(第
14改正)に記載のものが望ましい。粒径については、本発明の目的か
らして、その70%以上好ましくは80%以上が0.01 μ から100
30 μ の範囲に属するものが好ましく、最適には、その70%以上好ましく
は80%以上が0.1乃至10 μ の範囲に属するものが好ましい。

これら無機多孔性物質と有効成分としての化学物質(例えば、MT
P阻害物質、ApoB分泌阻害物質)との重量比率は特に限定されな

いが、本発明の固体分散体における無機多孔性物質の配合比は、賦形剤としての十分な効果を得るためには、有効成分としての化学物質に対して重量比で4乃至100倍量が好ましく、更には6乃至50倍量が好ましく、特に7乃至20倍量であることが好ましい。無機多孔性物質の量が、有効成分としての化学物質の量1に対して4より少ない場合には望ましい効果的な固体分散体を得ることが出来ず、望ましくない。無機多孔性物質の量が、有効成分としての化学物質の量1に対して100より多い場合には、固体分散体を得ることはできても、治療学的に必要とされるMTP阻害物質及び／又はApo B分泌阻害物質の量を得ようとすれば必然的に用いる固体分散体の量が多くなり、患者に投与する場合に1回あたりの投与量の増加を招くため、望ましくない。

「微細片状」とは、略偏平の微細な片、言い換えれば微細な薄片を意味する。ただし、球状あるいは糸状のものを除外するものではなく、その70%以上、好ましくは80%以上が前記のごとき薄片状の片に該当すればよい。また、その大きさは、概ね無機多孔性物質の粒径の0.01倍乃至100倍、特に0.1倍乃至10倍であることが好ましく、また、微細片の70%以上、好ましくは80%以上が0.01 μ から100 μ 、特に0.1 μ から10 μ の範囲内に属するものが好ましい。

「吸着された及び／又は接着した状態で保持されている」とは、固体分散体を形成する微細片状の水溶性高分子物質と無機多孔性物質の両者が単に混合状態で存在するのではなく、互いに吸着された及び／又は接着した状態で保持されていることを意味する。

上記微細片の形成及び吸着・接着状態の実現は、活性成分と水溶性高分子物質を溶解した溶液を無機多孔性物質とともに攪拌混合し、造粒、乾燥することによって達成される。

用語「医薬有効成分としての水難溶性の化学物質」における「水難溶性」については上記に定義したとおりである。「医薬有効成分としての化学物質」とは、医薬品としての作用を発揮するための主要成分を構成する化学物質である。ここで言う化学物質は、化学的な合成によって得られた物質の他、天然物をも含むものである。

本発明の「固形製剤」については、その定義は上記のとおりであるが、必要に応じてその他の「賦形剤」、「滑沢剤」、「結合剤」、「崩壊剤」、「界面活性剤」、「防腐剤」、「抗酸化剤」、「着色剤」、「甘

- 味剤」などの製剤添加物を用いることもできる。他の「賦形剤」の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、デンプン、マンニトール、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライトRE）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン）、白糖・デンプン球状顆粒（品名：ノンパレル）、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロース（商品名：アピセルRC）、ヒドロキシプロピルスターチなどが用いられる。「滑沢剤」の好適な例としては、例えば結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ、トウモロコシデンプン、酸化マグネシウムなどが挙げられる。他の「結合剤」の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。「崩壊剤」の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、メチルセルロース（商品名：メトロゾスM）、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、でんぷんグリコール酸ナトリウム、部分アルファー化デンプンなどが用いられる。特に好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウムである。「界面活性剤」としては、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（商品名：ブルロニック）、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、セタノールなどが用いられる。「防腐剤」の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。「抗酸化剤」の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。これらの添加剤は、単独で、または2種以上を混合して使用してもよい。
- 30 本発明における「脂質吸収阻害剤」とは、作用メカニズムの如何によらず脂質の吸収を阻害乃至抑制する薬物（有効成分としての化学物質。天然物であってもよい。）であれば、特に制限はない。具体的には、アポリポタンパク質B（Apo B）分泌の阻害剤、トリグリセリド（TG）

転送タンパク阻害剤及びコレステリルエステル転送タンパク (CETP) 阻害剤から成る群から選ばれる脂質吸収阻害剤、及び MTP 阻害剤、リパーゼ阻害剤及び ACAT 阻害剤から成る群から選ばれる脂質吸収阻害剤等をあげることができる。

- 5 本発明における「MTP 阻害物質 (MTP 阻害剤)」、「Apo B 分泌阻害物質 (Apo B 分泌阻害剤)」とは、それぞれ MTP 阻害作用、Apo B 分泌阻害作用を有する物質、特に化学的に合成された物質、その水和物又は溶媒和物、そのプロドラッグ、またはその塩を意味するものであり、特に限定されるものではなく、あらゆる MTP 阻害物質、
- 10 Apo B 分泌阻害物質を意味するものである。

本発明における「MTP 阻害物質が 3-ピペリジル-4-オキソキナゾリン誘導体又はその塩である」とは、上記及び／又は下記 (A) で定義される化合物及びその塩を意味する。

- 本発明における「MTP 阻害物質が置換ピペラジン誘導体又はその塩である」とは、上記又は下記 (D)、(F) 及び／又は (G) で定義される化合物及びその塩を意味する。
- 15 本発明における「MTP 阻害物質がベンズアミド誘導体又はその塩である」とは、上記又は下記 (B)、(C)、(E)、(H)、(I)、(J)、(K) 及び／又は (L) で定義されるベンズアミド誘導体又は

- 20 その塩を意味する。

これら (A) 乃至 (L) の「MTP 阻害物質」は、具体的には、以下のとおりである。

- (A) 特開平 11-228569 号公報に記載・定義される 3-ピペリジル-4-オキソキナゾリン誘導体 (上記 (A) 及び特許文献 14 参
- 25 照)。
- (B) 特表 2004-514676 号公報 (WO 2002/042291) に記載・定義されるピペリジン骨格を有する化合物群 (上記 (B) 及び特許文献 15 参照)。
- (C) 特表 2003-535900 号公報 (WO 01/097810) に記載・定義されるベンズアミド誘導体 (上記 (C) 及び特許文献 1
- 30 6 参照)。

(D) 特表2003-521484号公報(WO01/047898)に記載・定義される置換ピペラジン誘導体(上記(D)及び特許文献17参照。)

5 (E) 特表2003-520270号公報(WO01/053260)に記載・定義されるベンズアミド誘導体(上記(E)及び特許文献18参照)。

(F) 特表2003-519131号公報(WO01/047899)に記載・定義される置換ピペラジン誘導体(上記(F)及び特許文献19参照)。

10 (G) 特表2003-509505、WO01/021604に記載・定義される置換ピペラジン誘導体(上記(G)及び特許文献20参照)。

(H) 特表2003-505373号公報(WO01/005762)に記載・定義されるベンズアミド誘導体(ビフェニルアミド誘導体)(上記(H)及び特許文献21参照)。

15 (I) 特表2000-510483、WO98/47875に記載・定義されるベンズアミド誘導体、例えば4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド(上記(I)及び特許文献22参照)。

20 (J) 特開2001-172180号公報の(i)、(ii)、(iii)、(iv)に記載・定義されるベンズアミド誘導体(ビフェニルアミド誘導体)(上記(J)及び特許文献23参照)。

(K) 特開2000-169395号公報に記載・定義されるベンズアミド誘導体(上記(K)及び特許文献24参照)。

25 (L) 特開2003-321424公報に記載・定義されるベンズアミド誘導体(上記(L)及び特許文献26参照)。

この他、下記具体的化合物も本発明に包含される。

特開2001-172180号公報に記載される下記化合物(特許文献23参照)。

30 ・4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-(2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド、

- ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(2-アセチルアミノエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド、
- 5 ・ 9-[4-[4-(2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-イソインドール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-プロピル-9H-フルオレン-9-カルボキサミド、
- ・ 2-[1-(3, 3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、
- ・ 9-[4-(4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ピペリジン-1-イル)ブチル]-N-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド。
- 10

特開 2001-172180 号公報に記載される下記化合物（特許文献 23 参照）。

- 15 ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド、
- ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(2-アセチルアミノエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド、
- 20 ・ 9-(4-[4-[4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル]アミノ]-ピペリジン-1-イル)ブチル)-9H-フルオレン-9-カルボン酸-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-アミド、
- ・ 9-[4-[4-(2-ベンゾチアゾール-2-イル-ベンゾイルアミノ)ピペリジン-1-イル]ブチル]-9H-フルオレン-9-カルボン酸-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミド、
- 25 ・ [11a-R]-8-[(4-シアノフェニル)メトキシ]-2-シクロペンチル-7-(プロプ-2-エニル)-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ [1, 2b] イソキノリン-1, 4-ジオン、
- ・ [11a-R]-2-シクロペンチル-7-(プロプ-2-エニル)-8-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ [1, 2b] イソキノリン-1, 4-ジオン、
- 30

・ 2-シクロペンチル-2-[4-(2,4-ジメチルピリド[2,3-b]インドル-9-イルメチル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アセトアミド、

5 ・ 2-シクロペンチル-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]アセトアミド。

上記の他、BAY 13-9952、CP-10447、R 1037570又はWM-1159も本願発明に包含される。

特に好ましい「MTP阻害物質」としては、上記項目(L)に記載
10 される化合物のうち、特にXが $-\text{CON}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_n-$ である化合物を挙げることができる。また、これら(L)に記載される化合物をさらに具体的な化合物名をもって列挙すれば、下記のごとき化合物を挙げることができる。

15 ・ 2-フェニル-2-(2-[4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジイソブチル エステル、

・ 2-(2-[4-[エチル-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

20 ・ 2-(2-[3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

25 ・ 2-(2-[3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジメチル エステル、

・ 2-シクロペンチル-2-(2-[3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、

30 ・ 2-シクロヘキシル-2-(2-[3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2- [3- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシ)-プロピル]-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {4- [(5-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(6-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジ2, 2, 2-トリフルオロエチル エステル、
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(2'-フルオロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30

- ・ 2- (2- {5-ジメチルカルバモイル-2-フルオロ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ブromo-5-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {3-クロロ-5-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(3'-フルオロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {4- [(3'-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-3-ジメチルカルバモイル-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2- (5-ニトロ-ピリジン-2-イル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-ピリジン-2-イル-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {3-クロロ-5-ジメチルカルバモイル-2-フルオロ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ブromo-5-ジメチルカルバモイル-2-フルオロ-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-o-トリル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-m-トリル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-2-p-トリル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2-クロロ-フェニル)-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2- (3-クロロ-フェニル)-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- (4-クロロ-フェニル)-2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-アセトキシメチル)-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
アセトキシメチル) - 2 - フェニル - コハク酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
アセトキシメチル) - 2 - (2 - メトキシーフェニル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 10 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
アセトキシメチル) - 2 - (3 - メトキシーフェニル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 15 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
アセトキシメチル) - 2 - (4 - メトキシーフェニル) - マロン酸 ジ
エチル エステル、
- 20 ・ 2 - (2 - {4 - [(5, 4' - ビストリフルオロメチル - ビフェ
ニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル - フ
ェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル
エステル、
- 25 ・ 2 - (2 - {4 - [(6 - クロロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフ
ェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル -
フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- 30 ・ 2 - [2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - メチル
- 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミ
ノ] - フェニル} - アセトキシ) - エチル] - 2 - フェニル - マロン
酸 ジエチル エステル、
- ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - エトキシ - 4'
- トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] -

フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

5 • 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-イソプロポキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

10 • 2- [2- (2- {4- [(5, 4'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - 3-ジメチルカルバモイル-フェニル] - アセトキシ) - エチル] - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

 • 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

15 • 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(3-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

20 なお、MTP阻害物質、Apo B分泌阻害物質を構成する化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、
25 マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げ
30 られる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスル

ホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が
5 挙げられる。

本発明の固形製剤の製造方法は下記のとおりである。

1. 造粒工程

(1) 活性成分としての適量の水難溶性化学物質、例えばMTP阻害物質を、アセトン、無水エタノール等の適当な有機溶媒またはこれらの混合溶媒に溶解させる。該有機溶媒は、次工程で添加される高分子物質を溶解するのに十分な量とする。しかし、不要に多くの溶媒を使用した場合、後々の操作が煩雑になるばかりか、製剤にも悪影響を及ぼすので、溶媒の使用量は、高分子物質の1重量倍量から2重量倍量が
10 適切である。攪拌溶解は、例えばプロペラミキサーを用いることによって行うことができる。

(2) 適量の化学物質を溶解させた有機溶媒中に水溶性高分子物質を添加し、更に攪拌混合して、化学物質と水溶性高分子物質の両者を十分に溶解させる。このとき、溶解を促進させるために、必要により溶媒を加熱してもよい。
20

(3) これとは別に、混合攪拌機等を用いて、賦形剤としての軽質無水ケイ酸等の無機多孔性物質と必要に応じてカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤を攪拌混合しておく。

(4) 次に上記(3)で用意した無機多孔性物質と崩壊剤からなる混合物と、(2)で得られた化学物質と高分子物質の両者を溶解した溶液を混合し、常法に従ってこれを造粒する。
25

操作性の観点からすると、(3)で得られた混合物に対して(2)の溶液を加えて混合するのが好ましいが、特に制限されるものではなく、(2)の溶液中に(3)の混合物を添加して混合してもよい。

(5) 次に、これを造粒し、引き続き、真空乾燥などにより減圧下または常圧下で有機溶媒を溜去して乾燥させる。
30

(6) 最後に、ふるい等を用いて、乾燥造粒物を整粒する。

上記操作（１）で使用する有機溶媒としては、有効成分としての水難溶性ないし不溶性の化学物質（例えば、MTP阻害物質及び／又はApo B分泌阻害物質）および高分子物質を溶解しうるものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、モノメトキシエタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル等のアルコール；アセトン、メチルケトン等のケトン類、又はこれらの混合液などを用いることができる。アセトン等のケトン類、無水エタノール等のアルコール類などの低沸点の溶剤が好ましく、特に、アセトン、無水エタノール又はそれらの混合液が好ましい。必要に応じて水を加えてもよい。

2. 打錠工程

錠剤を所望のときは、更に、上記造粒工程で得られた整粒された粒状物にカルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋ポリビニルピロリドン等の崩壊剤とステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を加えて均一に混合した後、常法に従って打錠することによって錠剤を得ることができる。

固形製剤に含有させるべき有効成分としての化学物質の量は、剤型、投与方法、担体、あるいは被投与者の年齢、体重等により異なり、それぞれの条件、環境に応じて決定すればよく、特に限定されるものではない。MTP阻害物質の場合は、製剤全量に対して、通常0.1乃至20%（w/w）、好ましくは1乃至8%（w/w）である。0.1%（w/w）以下では薬剤としての効果が期待できず、また、20%（w/w）以上の場合は、固体分散体としての十分な効果が発揮し得ない。

本発明の固形製剤における水溶性高分子物質の配合量は、固体分散体としての十分な効果を得るためには、有効成分としての化学物質（例えば、MTP阻害物質、Apo B分泌阻害物質）に対して重量比で3乃至100倍量、好ましくは3乃至50倍量、更に好ましくは3乃至20倍量であり、ポリビニルピロリドンの場合は重量比で3乃至20倍量、より好ましくは重量比で8乃至12倍量であり、また、ヒドロキシプロピルセルロースの場合は特に好ましくは6乃至15倍量である。

本発明の固形製剤としての十分な効果を得るためには、無機多孔性物質は、有効成分としての化学物質（例えば、MTP阻害物質、Apo B

分泌阻害物質) に対して重量比で4乃至14倍量が好ましく、更には6乃至13倍量が好ましく、特に7乃至11倍量であることが好ましい。

本発明の固形製剤としての十分な効果を得るためには、崩壊剤は、有効成分としての化学物質(例えば、MTP阻害物質、ApoB分泌阻害物質) に対して重量比で1乃至10倍量が好ましく、特に3乃至7倍量であることが好ましい。また、好ましい崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドン(クロスポビドン) である。

このようにして得られた「固形製剤」は重質(高密度)であり、錠剤の他、それ自体経口投与用医薬製剤として使用することができる。また、常法に従って、細粒剤、微細顆粒、顆粒、カプセル剤、液剤などの医薬製剤とすることもできる。散剤、顆粒剤、カプセル剤などの製剤を所望のときは、上記方法により得られた整粒された薬剤粒を、必要に応じて適宜の賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤等を添加し、常法に従って調製することによって容易に得ることができる。これらの製剤の製造方法は当業者に周知かつ慣用であり、製剤の形態に応じて適宜の方法を採用することが可能である。

また、糖衣錠等を所望の場合は、製剤表面を適当なコーティング組成物でコーティングしてもよい。

通常、医薬有効成分としての化学物質(例えば、MTP阻害物質やApoB分泌阻害物質) は、水難溶性ないし不溶性であるため、経口投与した場合、投与量のうち実際に血中へ吸収される割合が小さいために、バイオアベイラビリティが低いという欠点を有している。しかし、本発明の固形製剤は、優れた溶解度、経口吸収性、血液中への吸収性を有し、これにより水難溶性の該化学物質のバイオアベイラビリティが飛躍的に改良されている。

さらに、本発明の固形製剤は、溶解性の改善のみならず、卓越した安定性を維持した。

本発明の固形製剤は他の医薬品製剤と併用することができる。例えば、MTP阻害物質やApoB分泌阻害物質を有効成分とする本発明の固形製剤は、これとは別の他の高脂血症治療薬との併用することができる。この場合、MTP阻害物質やApoB分泌阻害物質の固形製剤と他の高脂血症治療薬を別々に服用してもよいし、あるいは両者を一体化して合剤として用いてもよい。

実施例 1

以下に実施例および試験例をもって、本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 5 以下の実施例においては、有効成分としての水難溶性化学物質として、ベンズアミド誘導体からなるMTP阻害物質である2-(2-[3-ジメチルカルバモイル-4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル（以下、単に「MTP
- 10 阻害化合物」という。）を用いた。

1. 造粒；

(1) 有効成分としての化学物質の溶解；

- 418.5gのアセトンと46.5gの無水エタノール（重量%比；9対1）をプロペラミキサー機に注入して攪拌混合して得られたアセトン／無水エタノール混合溶液に水難溶性化学物質として30.0g
- 15 の上記MTP阻害化合物を加えて十分に溶解させた。

(2) 高分子物質の溶解；

- MTP阻害化合物が溶解された上記溶媒中に、水溶性高分子物質として300.0gのポリビニルピロリドン（ポビドンK30）を徐々に添加して更に攪拌混合して溶解させた。
- 20

(3) 賦形剤の準備；

- これとは別に、混合攪拌機を用いて、賦形剤としての軽質無水ケイ酸239.1gと崩壊剤としての150.0gのカルボキシメチルセルロースカルシウム混合攪拌造粒機を用いて均一に攪拌混合しておいた。
- 25

(4) 賦形剤と高分子物質溶液の混合；

- (2)の工程で準備しておいたMTP阻害化合物とポリビニルピロリドンを溶液させた有機混合溶媒を、(3)の工程で準備した軽質無水ケイ酸混合物に徐々に加えて均質になるまで混合攪拌した。

30 (5) 粗造粒；

上記(4)で得られた混合物を常法に従ってこれを造粒し、次いで、これを、真空乾燥機で乾燥させた。

(6) 整粒；

更に、粒度を均一にするため目開き600 μ mのふるいを用いて常法に従って整粒操作を行った。

2. 打錠；

上記造粒工程を2回繰り返し、その結果得られた粒状物1438.2gに崩壊剤としての架橋ポリビニルピロリドン（クロスボリドン）150.0gと滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウム7.8gを加えてW型混合機を用いて均一に混合した後、ロータリー打錠機を用いて打錠することによって1錠当たり約133mg（有効成分としてのMTP阻害化合物は約5mg/錠）の錠剤を約1,200錠製造した。

10

実施例2

溶出試験；

日局溶出試験法第2法（パドル法、50rpm）に準じ、脱気した0.1w/v%ラウリル硫酸ナトリウム溶液（900mL、37℃）を用いて溶出試験を行った。実施例1で製造した錠剤（133.00mg/錠；原薬5mg含有）を、そのまま試験液に投入した。比較対照としては、結晶からなる原薬をそのまま試験液に投入して行った。温度は37 \pm 0.1℃に調整した。結果は、第1図に示すとおりである。

第1図に示すとおり、比較対照の化合物（結晶）は、60分後においても溶解しなかったのに対して、本発明の固形製剤は僅か15分後に95.45%が溶解した。

口にした食物等が約15分から30分後に小腸に到達するといわれていることを考慮するなら、本発明製剤は、小腸に到達する時点で完全に溶解されており、極めて効率よく小腸に吸収され、とりわけ小腸をターゲットとする薬剤としては理想的と言える。

また、溶解性が優れていることから、薬剤の投与量を低減、即ち必要最低限の投与が可能となり、また、溶解性が向上することにより薬剤の血中への移行量を効果的に増加させることが可能となる。このことにより、血中で分解されなかった無用の薬剤が肝臓へ移行するのを防止し、その結果、薬剤に由来するリスク（例えば、MTP阻害物質による脂肪肝の恐れ）、時には予期せぬリスクを未然に防止することが可能である。

また、これら溶解性改善の効果は、有効成分化合物の化学的特性に由来するものではなく、有効成分としての化学物質が水溶性高分子物質

とともに微細片状の固体分散体を形成し、更に、該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び／又は接着した状態で保持されていることによって溶解性の向上に寄与しているものと推定される。

- 5 したがって、本発明の製剤技術は、有効成分としての薬剤の化学的性質に左右されることなく幅広い薬剤化合物について適用することが可能である。

実施例 3

- 10 安定性試験及び非晶質の確認試験のための製剤；

本固形製剤の安定性及び非晶質の確認をするため、下記の方法に従って試験用の製剤を製造した。

- 15 なお、安定性及び結晶性に及ぼす主な原因は、水溶性高分子物質と水難溶性化学物質の組み合わせに依存すると考えられることから、これら両物質からなる固体分散体を試験用製剤とした。また、水難溶性化学物質として上記MTP阻害化合物を用いた。

試験用製剤は、下記のごとき適量かつ適量の溶媒に適量のMTP阻害化合物を加え、更に試験すべき高分子物質を徐々に加えて十分に溶解させ、これを噴霧乾燥することによって製造した。

20

実施例 3-1

MTP 阻害化合物 5 g とポリビニルピロリドン（コリドン 30、BASF 製） 15 g をアセトン 108 g 及び水 72 g の混合溶媒に溶解し、噴霧乾燥することにより散剤を得た。

25

実施例 3-2

MTP 阻害化合物 5 g とポリビニルピロリドン（コリドン 30、BASF 製） 50 g をアセトン 270 g 及び水 180 g の混合溶媒に溶解し、噴霧乾燥することにより散剤を得た。

30

実施例 3-3

MTP 阻害化合物 5 g とヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL、日本曹達製) 15 g をアセトン 180 g に溶解し、噴霧乾燥することにより散剤を得た。

5 実施例 3-4

MTP 阻害化合物 5 g とヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL、日本曹達製) 50 g をアセトン 450 g に溶解し、噴霧乾燥することにより散剤を得た。

10 実施例 3-5

MTP 阻害化合物 5 g とヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5EW、信越化学工業製) 15 g をアセトン 135 g 及び水 60 g の混合溶媒に溶解し、噴霧乾燥することにより散剤を得た。

15 実施例 3-6

MTP 阻害化合物 5 g とヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5EW、信越化学工業製) 50 g をアセトン 375 g 及び水 150 g の混合溶媒に溶解し、噴霧乾燥することにより散剤を得た。

20 実施例 4

加温条件下での安定性試験：

実施例 3 で得られた各散剤を 80℃ の加温条件下で試験した。純度は、高速液体クロマトグラフィー (測定波長：242 nm) によって測定した。また、結晶化状態は、粉末 X 線回折によって確認した。その結果は下記表 1 のとおりであった。

なお、表 1 における用語「最大」は、1 つ以上の不純物のうち最も高いピークを示したもののパーセンテージを意味し、「合計」は、全不純物の合計パーセンテージを意味する。

表1 噴霧乾燥法によって得られた MTP 阻害化合物散剤の安定性

高分子物質	混合比 MTP 阻害化 合物/高分子 物質	製剤化直後			80℃、開放、3日後		
		不純物		結晶の状態	不純物		結晶の状態
		最大 (%)	合計 (%)		最大 (%)	合計 (%)	
MTP 阻害化合物		0.28	0.40		0.08	0.24	
PVP (コリドン 30)	1/3	0.28	0.70	アモルファス	0.34	1.35	アモルファス
	1/10	0.12	0.53	アモルファス	0.19	1.09	アモルファス
HPC (HPC-SSL)	1/3	0.08	0.43	アモルファス	0.25	0.69	非アモルファス
	1/10	0.08	0.46	アモルファス	0.36	0.68	アモルファス
HPMC (TC-5EW)	1/3	0.12	0.71	アモルファス	0.41	0.93	アモルファス
	1/10	0.23	0.79	アモルファス	0.99	1.62	アモルファス

PVP:ポリビニルピロリドン(ポビドン K30)

HPC:ヒドロキシプロピルセルロース

HPMC:ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910

5

上記表1から明らかなとおり、製剤化初期は勿論のこと、80℃の加温条件下においても本発明製剤は非晶質（アモルファス）状態を保っており、安定性を維持していた。

10 実施例5

非晶質の確認；

実施例3-2で得られた製剤の非晶質（アモルファス）状態を観察するため、製剤化直後、及び40℃、1ヶ月、各種湿度の条件下（11%、32%、53%、75%）で粉末X線回折法によって測定した。試験は、

15 試料適量を深さ0.2mmのアルミセルに入れ、毎分5°の走査速度で粉末X線回折パターンを測定することによって行った。結果を第2図に示す。

第2図から明らかなとおり、本発明製剤は、このような条件下でも良好な非晶質状態を維持し、優れた安定性を有する。

20 実施例6

加湿条件下での安定性試験；

実施例3で得られた各製剤を40℃、加湿条件下で試験した。結果は下記表2のとおりであった。

25

表2 噴霧乾燥法によって得られたMTP阻害化合物散剤の安定性

固体分散体 高分子物質 MTP 阻害化合物/ 高分子物質		製剤化 直後	40℃ 11% RH 1ヶ月	40℃ 32% RH 1ヶ月	40℃ 53% RH 1ヶ月
MTP 阻害 化合物	A	0.11			
	B	0.40			
PVP 1/3	A	0.11	0.10	0.09	0.09
	B	0.55	0.52	0.50	0.54
	C	アモルファス	アモルファス	アモルファス	アモルファス
PVP 1/10	A	0.08	0.09	0.09	0.09
	B	0.50	0.51	0.52	0.53
	C	アモルファス	アモルファス	アモルファス	アモルファス
HPC 1/3	A	0.08	0.08	0.10	0.09
	B	0.43	0.45	0.50	0.50
	C	アモルファス	アモルファス	アモルファス	非アモルファス
HPC 1/10	A	0.08	0.08	0.22	0.21
	B	0.46	0.48	0.67	0.64
	C	アモルファス	アモルファス	アモルファス	アモルファス
HPMC2910 1/3	A	0.12	0.18	0.65	1.19
	B	0.71	0.18	0.65	1.19
	C	アモルファス	アモルファス	アモルファス	アモルファス
HPMC2910 1/10	A	0.23	0.39	2.36	4.20
	B	0.79	1.04	3.05	4.85
	C	アモルファス	アモルファス	アモルファス	アモルファス

A: 不純物 最大(%)

B: 不純物 合計(%)

C: 結晶の状態

5 RH: 相対湿度

上記表2から明らかなとおり、ポリビニルピロリドンとヒドロキシプロピルセルロース、特にポリビニルピロリドンが、各種湿度条件下においても優れた安定性を示した。

10

産業上の利用可能性

上記安定性試験の結果から明らかなとおり、本発明の固形製剤、特に高分子物質としてポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルセルロース、特に好ましくはポリビニルピロリドンを用い、更には、これら

15 高分子物質を有効成分としての化学物質（例えば、MTP阻害物質やApoB分泌阻害物質）に対して約3乃至100重量倍、好ましくは、

PVPの場合、約3乃至20重量倍、特に好ましくは約8乃至12重量倍、またHPCの場合、6乃至15重量倍の範囲で適用した固形製剤は、卓越した水溶解特性を有し、しかも安定性に優れている。

上記のとおり、本発明の固形製剤は、卓越した水溶解特性を有し、
5 それゆえ高度なアベイラビリテイの実現が可能となった。この事実は、
3つの重要な意味を持っている。1つは、高度なアベイラビリテイの実
現により有効成分としての多くの難溶性の化学物質、例えばMTP阻害
物質及び／又はApo B分泌阻害物質の薬剤としての実用化が可能に
10 なったこと、2つに、速やかに溶解するので、薬剤の吸収部位である小
腸から速やかに吸収されること、特に小腸をターゲット部位とする薬剤
にあっては小腸に選択的に作用すること、3つに、抜群に改良された溶
解性を有するので投与量が従来に比べて格段と少なくなり、その分、肝
臓への負担が少なくなり脂肪肝等の副作用、あるいは予期されない副作
用の恐れが減少することである。

15 また、製造方法それ自体も極めてシンプルであり、しかも効果的であ
る。

このように、本発明の固形製剤は、驚くべき溶解特性を有するばかり
でなく、安定性にも優れており、しかも製造がシンプルで効果的であ
るので、これまで実用化が困難であった水難溶性の薬剤に幅広く適用で
20 きる。

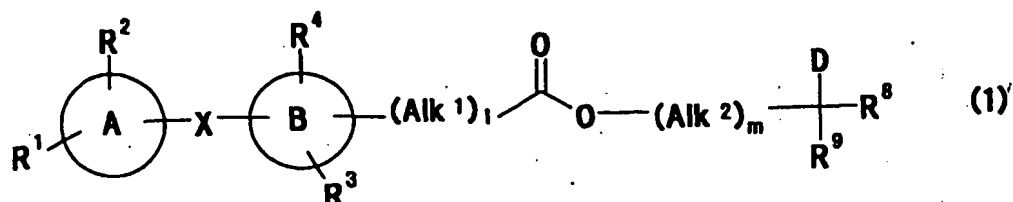
したがって、本発明の固形製剤技術を、例えばMTP阻害物質、A
po B分泌阻害物質等の脂質吸収阻害剤に応用した場合には、脂肪肝
や予期せぬ副作用の恐れのない、今までに増して優れた高脂血症、動脈
硬化症、冠動脈疾患、肥満症、糖尿病又は高血圧症の治療薬又は予防薬
25 となり得る。

請求の範囲

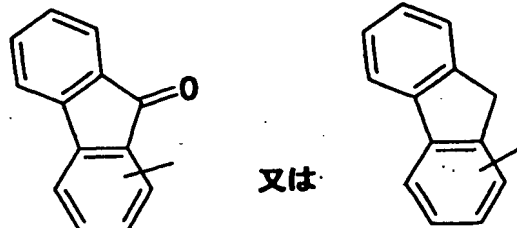
1. 医薬有効成分としての水難溶性の化学物質、水溶性高分子物質及び無機多孔性物質を含む固形製剤であって、
 - 5 (1) 該水難溶性の化学物質が該水溶性高分子物質とともに固体分散体を形成しており、
 - (2) 該固体分散体を形成する水溶性高分子物質が微細片状であって、かつ
 - (3) 該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着
 - 10 された及び／又は接着した状態で保持されていることを特徴とする水溶解性が改善された固形製剤。
2. 水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、コポリドン、カンテン、デキストリン、ゼラチン又はこれ
- 15 らの混合物である請求項1に記載の固形製剤。
3. 水溶性高分子物質が、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルセルロースである請求項2に記載の固形製剤。
4. 水溶性高分子物質が、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で3乃至100倍量である請求項1乃至3のいずれか1
- 20 項に記載の固形製剤。
5. 水溶性高分子物質がポリビニルピロリドンであり、かつ該ポリビニルピロリドンが医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で3乃至50倍量である請求項4に記載の固形製剤。
6. 水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、かつ該
- 25 ヒドロキシプロピルセルロースが医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で6乃至15倍量である請求項4に記載の固形製剤。
7. 無機多孔性物質が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸
- 30 マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、含水二酸化ケイ素、又はこれらの混合物である請求項1乃至6のいずれか1項に記載の固形製剤。

8. 無機多孔性物質が、軽質無水ケイ酸である請求項7に記載の固形製剤。
9. 無機多孔性物質が、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で4乃至100倍量である請求項1乃至8のいずれか1項
5 に記載の固形製剤。
10. 医薬有効成分としての水難溶性の化学物質が、脂質吸収阻害剤である請求項1乃至9のいずれか1項に記載の固形製剤。
11. 脂質吸収阻害剤が、アポリポタンパク質B (Apo B) 分泌の阻害剤、トリグリセリド (TG) 転送タンパク阻害剤又はコレステリ
10 ルエステル転送タンパク (CETP) 阻害剤である請求項10に記載の固形製剤。
12. 脂質吸収阻害剤が、MTP 阻害剤、リパーゼ阻害剤又は ACAT 阻害剤である請求項10に記載の固形製剤。
13. 脂質吸収阻害剤が、MTP 阻害剤である請求項12に記載の固形
15 製剤。
14. MTP 阻害剤が置換ピペラジン誘導体又はその塩である請求項13に記載の固形製剤。
15. MTP 阻害剤がベンズアミド誘導体又はその塩である請求項13に記載の固形製剤。
- 20 16. MTP 阻害剤が下記から選ばれるベンズアミド誘導体又はその塩である請求項15に記載の固形製剤。
- ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-(2-ブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド、
 - 25 ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(2-アセチルアミノエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド、
 - ・ 9-[4-[4-(2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-イソインドール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-プロピル-
30 9H-フルオレン-9-カルボキサミド、
 - ・ 2-[1-(3, 3-ジフェニルプロピル)-4-ピペリジニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

- ・ 9-[4-(4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ]ピペリジン-1-イル)ブチル]-N-2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド。
 - ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(1
5 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド、
 - ・ 4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸-[2-(2-アセチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド、
 - 10 ・ 9H-(4-[4-[4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)アミノ]-ピペリジン-1-イル]ブチル)-9H-フルオレン-9-カルボン酸-(2,2,2-トリフルオロエチル)-アミド、
 - ・ 9-[4-[4-(2-ベンゾチアゾール-2-イル-ベンゾイルアミノ)ピペリジン-1-イル]ブチル]-9H-フルオレン-9-カルボン酸-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミド、
 - 15 ・ [11a-R]-8-[(4-シアノフェニル)メトキシ]-2-シクロペンチル-7-(プロプ-2-エニル)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[1,2b]イソキノリン-1,4-ジオン、
 - ・ [11a-R]-2-シクロペンチル-7-(プロプ-2-エニル)-8
20 -[(ピリジン-2-イル)メトキシ]-2,3,11,11a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[1,2b]イソキノリン-1,4-ジオン、
 - ・ 2-シクロペンチル-2-[4-(2,4-ジメチルピリド[2,3-b]インドール-9-イルメチル)フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アセトアミド、及び
 - 25 ・ 2-シクロペンチル-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-[4-(キノリン-2-イルメトキシ)-フェニル]アセトアミド。
17. ベンズアミド誘導体が下記式で表される化合物(ここで、Xは-CON(R¹⁰)-(CH₂)_n-を意味する。)である請求項15に記載の固形製剤。
- 30 一般式(1)

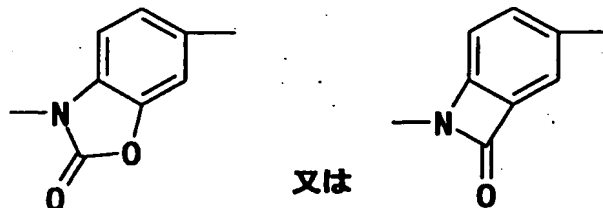


〔式中、 R^1 及び R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキルオキシ基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基、置換されてもよい C_{7-15} アリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロ環基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルケニル基、 $-\text{N}(\text{R}^{40})(\text{R}^{41})$ （ここで、 R^{40} 及び R^{41} は、同一又は異なって水素原子または置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である。）であり；環Aは、 C_{6-14} アリール基、ヘテロ環基、又は

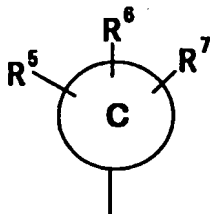


であり；Xは、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})-(\text{CH}_2)_n-$ （ここで、 R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル基であり、 n は0又は1乃至3の整数である。）であり； R^3 及び R^4 は、同一又は異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{7-16} アラルキルオキシ基、 C_{1-6} アシル基、置換されていてもよいヘテロ環基、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ （ここで、 R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、置換されてもよい C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基であり、又は結合する窒素原子と一緒にあって

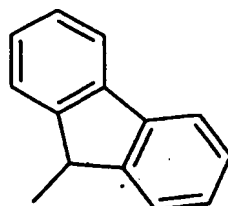
(ここでKは0又は1乃至2の整数である。)であり、又は R^3 と R^{10} と R^{10} が結合している窒素原子と環Bと一緒にあって、



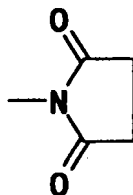
を形成してもよく； $A_1k_1^1$ はアルカンジイル又はアルケンジイルであり； $A_1k_1^2$ はアルカンジイル又はアルケンジイルであり； l は0又は1乃至3の整数であり； m は0又は1乃至3の整数であり； D は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、 $-N(R^{42})-CO(R^{43})$ （ここで、 R^{42} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^{43} は C_{6-14} アリール基又は C_{7-16} アラルキル基である。）又は下記式；



(式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アシル基、水酸基、アミノ基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基又は $-(CH_2)_r-CON(R^{16})(R^{17})$ （ここで、 R^{16} 及び R^{17} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はハロ C_{1-6} アルキル基である。 r は0又は1乃至3の整数である。）であり；環Cは、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-15} アリールカルボニルアミノ基、 C_{8-17} アラルキルカルボニルアミノ基、ヘテロ環残基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{7-16} アラルキル基、又は環Cと R^7 と R^6 と一緒にあって、



を形成してもよい。)で示される基であり; R^8 及び R^9 は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{6-14} アリール基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 $-CON(R^{18})(R^{19})$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{2-12} アルコキシアルキル基又は置換されてもよい C_{6-14} アリール基である)、 $-COO(R^{20})$ もしくは $-(CH_2)_s-OCO(R^{20})$ (ここで、 R^{20} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-7} シクロアルキル基である。 s は 0 又は 1 乃至 3 の整数である。)、 $-N(R^{21})(R^{22})$ (ここで、 R^{21} 及び R^{22} は、同一又は異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アシル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、又は R^{21} 及び R^{22} が結合する窒素原子と一緒にあって、



を形成してもよい。)であり、又は R^8 と R^9 が一緒になって C_{3-7} シクロアルキル基を形成してもよい。)で示されるエステル化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

18. ベンズアミド誘導体下記から選ばれる化合物である請求項 15 に記載の固形製剤。

- 20 ・ 2-フェニル-2-(2-[4-[(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-マロン酸 ジイソブチル エステル、
- ・ 2-(2-[4-[エチル-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-アセトキシメチル)-2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオ
ロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジメチル エステル、
- ・ 2 - シクロペンチル - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 -
[(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - ア
10 ミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジエチル エ
ステル、
- ・ 2 - シクロヘキシル - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 -
[(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - ア
ミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジエチル エ
ステル、
- 15 ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4 - メチル - 4'
- トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] -
フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - メチル - 4'
20 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] -
フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- ・ 2 - [3 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリ
フルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニ
25 ル} - アセトキシ) - プロピル] - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチ
ル エステル、
- ・ 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(5 - メトキシ - 4'
- トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] -
フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチ
30 ル エステル、
- ・ 2 - (2 - {4 - [(5 - クロロ - 4' - トリフルオロメチル - ビフ
エニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル -

- フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(6-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジ2, 2, 2-トリフルオロエチル エステル、
- 15 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(2'-フルオロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 2- (2- {3-ブロモ-5-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 2- (2- {3-クロロ-5-ジメチルカルバモイル-4- [(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(3'-フルオロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - フェニル] - アセトキシメチル) - 2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 2- (2- {4- [(3'-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) - アミノ] - 3-ジメチルカルバモイル

- ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ー(5ーニトロピリジンー2ーイル)ーマロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2ー(5ーアミノピリジンー2ーイル)ー2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ーマロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーピリジンー2ーイルマロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2ー(2ー{3ークロロー5ージメチルカルバモイルー2ーフルオロー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2ー(2ー{3ーブromoー5ージメチルカルバモイルー2ーフルオロー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーフェニルマロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーoートリルマロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ーアセトキシメチル)ー2ーmートリルマロン酸 ジエチル エステル、
- 30 ・ 2ー(2ー{3ージメチルカルバモイルー4ー[(4'ートリフルオロメチルービフェニルー2ーカルボニル)ーアミノ]ーフェニル}ー

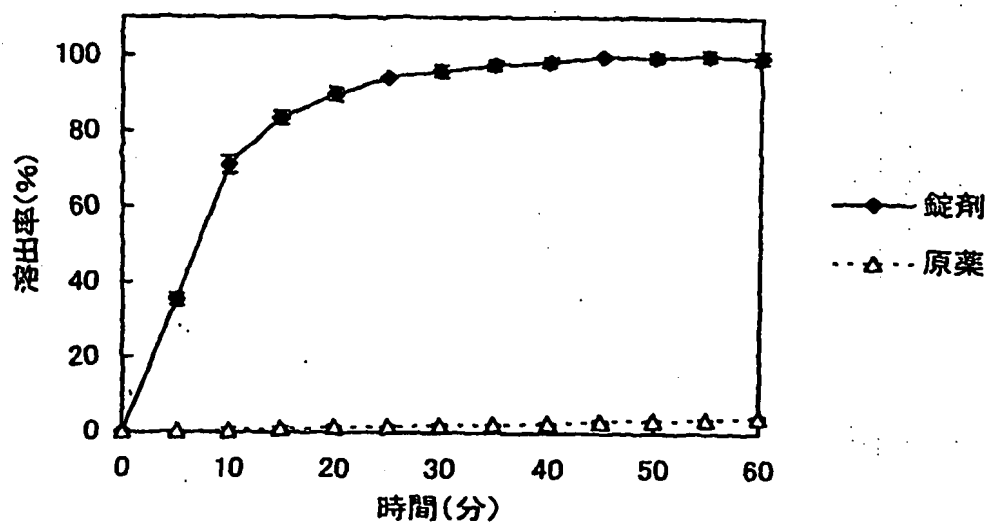
- アセトキシメチル) - 2 - p - トリル - マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 • 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 • 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 • 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - コハク酸 ジエチル エステル、
- 25 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 • 2 - (2 - {3 - ジメチルカルバモイル - 4 - [(4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - マロン酸 ジエチル エステル、
- 30 • 2 - (2 - {4 - [(5, 4' - ビス - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ジメチルカルバモイル - フェニル} - アセトキシメチル) - 2 - フェニル - マロン酸 ジエチル エステル、

- ・ 2- (2- {4- [(6-クロロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -3-ジメチルカルバモイル-フェニル] -アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 5 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(6-フルオロ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -フェニル] -アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- ・ 2- [2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -フェニル] -アセトキシ) -エチル] -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 10 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-エトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -フェニル] -アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 15 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(5-イソプロポキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -フェニル] -アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 20 ・ 2- [2- (2- {4- [(5, 4'-ビス-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -3-ジメチルカルバモイル-フェニル] -アセトキシ) -エチル] -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 25 ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -フェニル] -アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、及び
- ・ 2- (2- {3-ジメチルカルバモイル-4- [(3-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル) -アミノ] -フェニル] -アセトキシメチル) -2-フェニル-マロン酸 ジエチル エステル、
- 30

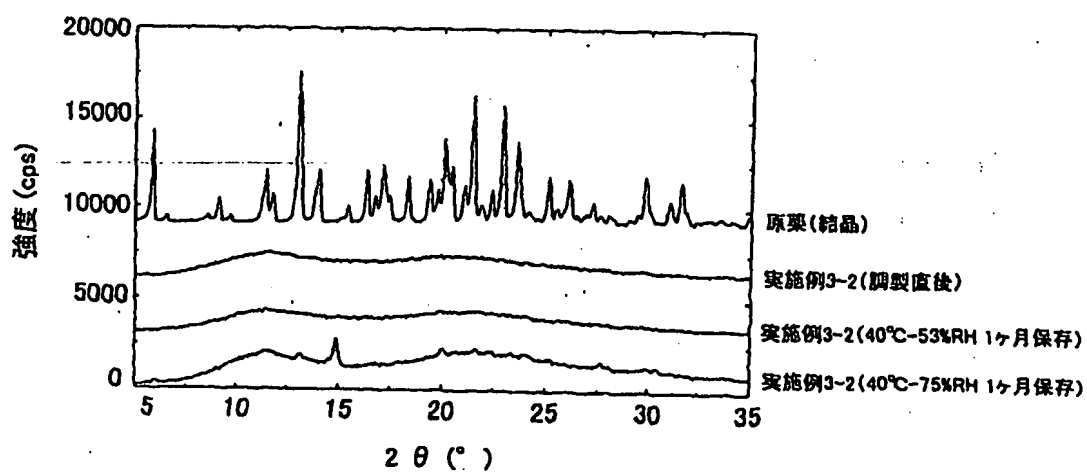
19. 医薬有効成分としての水難溶性の化学物質と水溶性高分子物質を有機溶媒に溶解して得られる溶液と無機多孔性物質を攪拌混合した後、造粒し、乾燥することを特徴とする、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質、水溶性高分子物質及び無機多孔性物質を含む固形製剤であって、
- 5 (1) 該水難溶性の化学物質が該水溶性高分子物質とともに固体分散体を形成しており、
- (2) 該固体分散体を形成する水溶性高分子物質が微細片状であって、かつ
- 10 (3) 該微細片状の水溶性高分子物質が前記無機多孔性物質表面に吸着された及び／又は接着した状態で保持されていることを特徴とする水溶解性が改善された固形製剤の製造方法。
20. 水溶性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、コポリビドン、カンテン、デキストリン、ゼラチン又はこれらの混合物である請求項19に記載の固形製剤の製造方法。
- 15 21. 水溶性高分子物質が、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルセルロースである請求項20に記載の固形製剤の製造方法。
22. 水溶性高分子物質が、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で3乃至100倍量である請求項19乃至21のいずれか1項に記載の固形製剤の製造方法。
- 20 23. 水溶性高分子物質がポリビニルピロリドンであり、かつ該ポリビニルピロリドンが医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で3乃至50倍量である請求項22に記載の固形製剤の製造方法。
- 25 24. 水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、かつ該ヒドロキシプロピルセルロースが医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で6乃至15倍量である請求項22に記載の固形製剤の製造方法。
- 30 25. 無機多孔性物質が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アル

- ミニウム、含水二酸化ケイ素、又はこれらの混合物である請求項 19 乃至 24 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。
26. 無機多孔性物質が、軽質無水ケイ酸である請求項 25 に記載の固形製剤の製造方法。
- 5 27. 無機多孔性物質が、医薬有効成分としての水難溶性の化学物質に対して重量比で 4 乃至 100 倍量である請求項 19 乃至 26 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。
28. 有機溶媒量が水溶性高分子物質の 1 乃至 2 重量倍である請求項 19 乃至 27 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。
- 10 29. 医薬有効成分としての水難溶性の化学物質が、脂質吸収阻害剤である請求項 19 乃至 28 のいずれか 1 項に記載の固形製剤の製造方法。
30. 脂質吸収阻害剤が、アポリポタンパク質 B (Apo B) 分泌の阻害剤、トリグリセリド (TG) 転送タンパク阻害剤又はコレステリルエステル転送タンパク (CETP) 阻害剤である請求項 29 に記載の固形製剤の製造方法。
- 15 31. 脂質吸収阻害剤が、MTP 阻害剤、リパーゼ阻害剤又は ACAT 阻害剤である請求項 29 に記載の固形製剤の製造方法。
32. 脂質吸収阻害剤が、MTP 阻害剤である請求項 31 に記載の固形製剤の製造方法。

第 1 図



第 2 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/02 (2006.1), A61K9/14 (2006.1), A61K9/20 (2006.1), A61K31/225 (2006.1),
A61K45/00 (2006.1), A61K47/04 (2006.1), A61K47/30 (2006.1), A61K47/32
(2006.1), A61K47/36 (2006.1), A61K47/38 (2006.1), A61K47/24 (2006.1),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/02 (2006.1), 9/14 (2006.1), 9/20 (2006.1), 31/225 (2006.1), 45/00
(2006.1), 47/04 (2006.1), 47/30 (2006.1), 47/32 (2006.1), 47/36 (2006.1),
A61K47/38 (2006.1), A61K47/42 (2006.1), A61P3/04 (2006.1), A61P3/06 (2006.1),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 57-206612 A (Bayer AG.), 18 December, 1982 (18.12.82), Claims; examples (Family: none)	1-9, 19-28 1-28
X Y	JP 05-097672 A (Terumo Corp.), 20 April, 1993 (20.04.93), Claims; examples & EP 537070 A1	1-9, 19-28 1-28
Y	JP 2001-172180 A (Pfizer Products Inc.), 26 June, 2001 (26.06.01), Claims; examples & EP 1099439 A2	10-13, 15-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 November, 2005 (22.11.05)

Date of mailing of the international search report
13 December, 2005 (13.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019744

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-321424 A (Japan Tobacco Inc.), 11 November, 2003 (11.11.03), Claims & US 2005-075367 A	10-13, 15, 17, 18
Y	JP 2003-509505 A (Boehringer Ingelheim KG), 11 March, 2003 (11.03.03), Claims & US 6818644 B	10-14
A	JP 11-246404 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 September, 1999 (14.09.99), Claims; examples (Family: none)	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019744

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P3/04 (2006.1), A61P3/06 (2006.1), A61P3/10 (2006.1), A61P9/10 (2006.1),
A61P9/12 (2006.1), A61P43/00 (2006.1), C07C237/30 (2006.1)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P3/10 (2006.1), A61P9/10 (2006.1), A61P9/12 (2006.1), A61P43/00
(2006.1), C07C237/30 (2006.1)

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/02(2006.1), A61K 9/14(2006.1), A61K 9/20(2006.1), A61K 31/225(2006.1), A61K 45/00(2006.1),
A61K 47/04(2006.1), A61K 47/30(2006.1), A61K 47/32(2006.1), A61K 47/36(2006.1), (続きあり)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/02(2006.1), 9/14(2006.1), 9/20(2006.1), 31/225(2006.1), 45/00(2006.1), 47/04(2006.1),
47/30(2006.1), 47/32(2006.1), 47/36(2006.1), (続きあり)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2005年
日本国実用新案登録公報 1996-2005年
日本国登録実用新案公報 1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 57-206612 A (バイエル・アクチングゼルスシャフト) 1 982.12.18, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-9, 19 -28 1-28
X Y	JP 05-097672 A (テルモ株式会社) 1993.04.20, 特許請求の範囲、実施例 & EP 537070 A1	1-9, 19 -28 1-28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.11.2005

国際調査報告の発送日

13.12.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

保倉 行雄

4C

8319

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-172180 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001.06.26, 特許請求の範囲、実施例 & EP 1099439 A2	10-13, 15-16
Y	JP 2003-321424 A (日本たばこ産業株式会社) 2003. 11.11, 特許請求の範囲 & US 2005-075367 A	10-13, 15, 17, 18
Y	JP 2003-509505 A (ベーリンガー インゲルハイム フ アルマ コマンディトゲゼルシャフト) 2003.03.11, 特許 請求の範囲 & US 6818644 B	10-14
A	JP 11-246404 A (大鵬薬品工業株式会社) 1999.09. 14, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-28

表紙の続き

*A欄の続き

A61K47/38(2006.1), A61K 47/42 (2006.01), A61P3/04(2006.1), A61P 3/06(2006.1), A61P 3/10(2006.1), A61P 9/10(2006.1), A61P 9/12(2006.1), A61P 43/00 (2006.01), C07C237/30 (2006.01)

B欄の続き

A61K47/38(2006.1), A61K 47/42 (2006.01), A61P3/04(2006.1), A61P 3/06(2006.1), A61P 3/10(2006.1), A61P 9/10(2006.1), A61P 9/12(2006.1), A61P 43/00 (2006.01), C07C237/30 (2006.01)